

A PROPOS DE CINQUANTE OBSERVATIONS DE POLYCHIMIOTHÉRAPIE ANTIMITOTIQUE DANS LE CANCER BRONCHITE PRIMITIF

Thèse présentée et soutenue publiquement
le 28 Novembre 1967
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par Philippe ALLARD

Ancien Externe des Hôpitaux de Nancy
Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé des Armées
né le 22 Décembre 1941 à Rabat - Maroc

Examineurs de la thèse :

MM. LAMY, Professeur	Président
HARTEMANN, Professeur	Juge
DE REN, Maître de conférence agrégé	Juge
ANTHOINE, Maître de conférence agrégé	Juge



f



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555802_0010

A PROPOS DE CINQUANTE OBSERVATIONS
DE POLYCHIMIOTHÉRAPIE ANTIMITOTIQUE
DANS LE CANCER BRONCHITE PRIMITIF

UNIVERSITÉ DE NANCY
FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : M. A. BEAU
Assesseur : M. C. BURG

Doyens honoraires
MM. LUCIEN, SIMONIN

Professeurs honoraires
MM. JEANDELIZE, SAINTENOISE, CHAILLEY-BERT, HAMANT, MUTEL,
FRANCK, MELNOTTE, VERMELIN, HOUPERT, BODART

Professeurs

Anatomie	M. CAYOTTE
Anatomie pathologique	M. FLORENTIN
Bactériologie et parasitologie	M. HELLUY
Chimie biologique	M. WOLFF
Clinique chirurgicale A	M. CHALNOT
Clinique chirurgicale B	M. BERTRAND
Clinique chirurgicale infantile	M. BEAU
Clinique chirurgicale et gynécologique	N...
Clinique dermato-syphiligraphique	M. BEUREY
Clinique médicale A	M. HERBEUVAL
Clinique médicale B	M. KISSEL
Clinique de neurologie et psychiatrie	M. ARNOULD G.
Clinique de neuro-chirurgie	M. LEPOIRE
Clinique obstétricale	M. HARTEMANN

Clinique ophtalmologique	M. THOMAS
Clinique oto-rhino-laryngologique	M. GRIMAUD
Clinique de pédiatrie et puériculture	M. NEIMANN
Clinique de pneumo-phtisiologie	M. LAMY
Clinique rhumatologique	M. LOUYOT
Clinique stomatologique	M. GOSSEREZ
Clinique des voies urinaires	M. GUILLEMIN
Electro-radiologie clinique	M. ROUSSEL
Embryologie	M. DOLLANDER
Histologie	M. LEGAIT
Hydrologie thérapeutique et pharmacologie	M. LAMARCHE
Hygiène et médecine sociale	M. SENAULT
Médecine légale	M. HEULLY
Médecine du travail et réadaptation	M. PIERQUIN
Pathologie chirurgicale	M. LOCHARD
Pathologie médicale	M. HARTEMANN
Physiologie	M. ARNOULD P.
Physio-pathologie respiratoire	M. SADOUL
Physique	M. BURG
Clinique chirurgicale traumatologique	M. SOMMELET
Thérapeutique	M. FAIVRE

Professeurs à titre personnel

MM. DUREUX, de LAVERGNE, RAUBER, PIERSON

Professeurs sans chaire

MM. CORDIER, CUNY, DEBRY, GROSS, LARCAN, PAYSANT, RIBON, RICHON,
SCHMITT

Maîtres de congrérences agrégés

Anatomie et chirurgie générale	N...
Anatomie pathologique	N...
Anesthésiologie	M. PICARD
Bactériologie	M. BURDIN
Carcinologie	M. CHARDOT
Chimie	M. NABET
Chirurgie	M. BESSOT
Electroradiologie	N...
Electroradiologie	Mme TREHEUX
Electroradiologie	M. BERNADAC
Electroradiologie	M. HOFFEL
Hématologie	M. STREIFF
Hématologie	M. PETERS
Histologie	M. GRIGNON
Hygiène	M. FOLIGUET
Médecine et thérapeutique	M. BABEAU
Médecine et thérapeutique	M. GAUCHER
Médecine et thérapeutique	M. GILGENGRANTZ
Médecine et thérapeutique	M. GRILLIAT
Médecine et thérapeutique	N...
Médecine légale	M. de REN
Neuro-chirurgie	M. MONTAUT
Neurologie et psychiatrie	M. TRIDON
Neurologie et psychiatrie	M. LAXENAIRE
Pathologie expérimentale	M. LACOSTE
Pharmacologie	N...

Pédiatrie et puériculture	M. MANCIAUX
Pneumo-phtisiologie	M. ANTHOINE
Physiologie	M. BOULANGÉ
Physiologie	M. BOURA
Physiologie	M. BOUVEROT
Physique	M. MARTIN
Physique	M. ROBERT

Agrégés en exercices

Chirurgie	M. BENICHOUX
Chirurgie	M. MICHON
Chirurgie	M. GROSDIDIER
Chirurgie	M. PREVOT
Chirurgie	M. VICHARD
Chirurgie	M. FRISCH
Médecine	M. HURIET
Médecine légale et médecine du travail	M. PERNOT
Ophthalmologie	N...
Oto-rhino-laryngologie	M. WAYOFF

Agrégés libres

M. ANDRÉ, ARNULF, ALGAN

Secrétaire : M. SEUROT

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les improuver,

A notre Maître et Président de Thèse

M. LE PROFESSEUR LAMY

Professeur de Clinique de Pneumo-Phtisiologie

Depuis trois ans, il nous a toujours accueilli avec sympathie dans son Service. Nous y avons apprécié, durant un stage d'externe, la précision de son enseignement, la justesse de son diagnostic, ses qualités humaines exceptionnelles.

Nous restons séduits par son enthousiasme et son dynamisme qui ont largement contribué à nous orienter vers la Pneumo-Phtisiologie.

Que cette étude qu'il nous a confiée, soit le témoignage de notre admiration et de notre très respectueux attachement.

A nos Juges

M. LE PROFESSEUR HARTEMANN

Professeur de Pathologie Médicale

Durant notre bref séjour d'externe dans son Service, nous avons pu bénéficier de la rigueur de son raisonnement clinique et de sa bienveillance.

Il a bien voulu s'intéresser à notre travail avec une grande amabilité, et il nous a fait l'honneur de nous juger.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos très vifs remerciements.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DE REN

Maître de conférence Agrégé de Médecine Légale

Il nous a fait l'honneur de nous accueillir dans son service, en nous confiant les fonctions d'interne.

Nous admirons l'étendue de ses connaissances et son remarquable sens clinique.

Durant l'année passée à son contact, nous avons été très sensible à l'aimable bonté dont il a fait preuve à notre égard.

Nous le prions d'accepter l'expression de notre profonde reconnaissance.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ANTHOINE

Maître de Conférence Agrégé de Pneumo-Phtisiologie

Son amour du travail, sa vaste érudition, sa conscience professionnelle ont toujours été pour nous une source d'admiration. La clarté de son enseignement nous a fait comprendre la Pneumo-Phtisiologie et nous lui devons la correction de cet ouvrage.

Qu'il nous permette de l'assurer de notre respectueuse amitié.

A M. LE MÉDECIN COLONEL FRANÇOIS
Chirurgien des Hôpitaux des Armées

*Nous lui devons d'avoir suscité en nous notre
vocation médicale et militaire.*

*Nous le prions de recevoir ici l'expression de
notre profond attachement.*

A nos Maîtres de l'Externat des Hôpitaux de Nancy

M. LE PROFESSEUR LOUYOT

M. LE PROFESSEUR GRILLIAT

M. LE PROFESSEUR HEULLY

A M. LE PROFESSEUR LEGAIT

Professeur d'Histologie

*Nous lui sommes très reconnaissant de nous
avoir permis de goûter aux joies de l'enseignement
pendant les cinq années de notre présence dans son
laboratoire.*

A M. LE MÉDECIN GÉNÉRAL INSPECTEUR PETCHOT-BACQUE

Directeur du Service de Santé des Armées
Commandeur de la Légion d'Honneur
Grand Officier de l'Ordre National du Mérite

A M. LE MÉDECIN GÉNÉRAL INSPECTEUR BORON

Professeur Agrégé du Val-de-Grace
Directeur de l'Ecole du Service de Santé des Armées
et de l'Hôpital d'Instruction des Armées « Desgenettes » - Lyon
Commandeur de la Légion d'Honneur

A M. LE MÉDECIN COLONEL JUDEAU

Neuro-Psychiâtre des Hôpitaux des Armées
Médecin-Chef de l'Hôpital des Armées « Sédillot » - Nancy
Chevalier de la Légion d'Honneur

A M. LE MÉDECIN COMMANDANT HENRY

Ophtalmologiste des Hôpitaux des Armées
Commandant le Détachement E.S.S.M. de Nancy

A M. LE DOCTEUR SIMON
Chef de Clinique, Attaché de Faculté

*Son expérience nous a été très profitable et sa
joyeuse amitié, un soutien.*

A M. LE DOCTEUR MEYER
Chef de Clinique, Attaché de Faculté

*Nous avons apprécié son bon sens et le climat
amical de travail dont il nous a entouré.*

A M. LE DOCTEUR VAILLANT
Chef de Clinique, Assistant des Hôpitaux

*Nous le remercions pour les nombreux con-
seils qu'il nous a prodigués et l'assurons de notre
vive sympathie.*

A TOUS LES MIENS

A MES CAMARADES

de l'Externat et de l'Internat des Hôpitaux de Nancy
et du détachement de l'Ecole du Service de Santé
des Armées de Nancy

SERMENT

Sur ma conscience, en présence de mes Maîtres et de mes Condisciples, je jure d'exercer la Médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur, et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la société.

« *Le cancer est aussi difficile à définir
qu'à guérir.* »

PERILHE - 1774

(Dissertatio academica de cancro.)

INTRODUCTION

Le cancer bronchique, au cours de ces dernières années est devenu le problème majeur en pathologie respiratoire. Son augmentation de fréquence dans les trois dernières décades tient à la fois à une augmentation en valeur absolue et à l'amélioration considérable des moyens de détection dont nous disposons. Un rapport de l'Office Mondial de la Santé révèle un surcroît de mortalité de 60 % entre 1952 et 1962 aux U.S.A., pays où le dépistage précoce est pourtant organisé de façon remarquable (taux de mortalité : 28 pour 100.000 aux U.S.A., 18 pour 100.000 en France). La mortalité est six fois plus élevée chez l'homme que chez la femme et l'écart devient encore plus considérable avec l'âge.

Devant la gravité extrême de ce cancer et l'échec fréquent des thérapeutiques employées, l'accent fut mis auprès des médecins sur la nécessité du diagnostic précoce : déceler le développement du cancer à son début représentant le moyen le plus sûr d'améliorer les statistiques opératoires. A ce sujet, de très nombreux travaux ont été effectués : parmi les nouvelles techniques utilisées, il faut citer la bronchographie filmée, l'électrophorèse des protéines de l'expectoration qui montre sa richesse en glucoprotéines, le test de fluorescence à la tétracycline pour la recherche des cellules malignes dans l'expectoration, le développement des différentes techniques de scintigraphie pulmonaire (macro-agrégats marqués à l'iode 131, au mercure 197, etc.).

Ainsi peut-on poser plus rapidement l'indication de la chirurgie d'exérèse, qui reste la seule méthode thérapeutique capable de donner des survies au-delà de cinq ans.

Mais les procédés de dépistage précoce ont leurs limites et la rapidité d'évolution de ce cancer est telle que malheureusement, il n'y a qu'un malade sur deux qui, dans les meilleures statistiques, soit jugé cliniquement opérable (SANTY, GRENVILLE-MATHERS, HUGUES et coll., CHURCHILL et coll.). Or, parmi ces indications, ce n'est en moyenne que trois malades sur quatre qui sont réellement opérables après ouverture du thorax (statistiques de VAILLANT, SVANE, LE BRIGAND, HUMBERT, SANTY, MATHEY, LONGEFAIT). De plus, la mortalité post-opératoire immédiate et à distance, aboutit à ne donner au bout d'un an, qu'une survie pour deux malades opérés, et une sur cinq à cinq ans.

En définitive, au mieux, 35 à 38 % des cancers diagnostiqués peuvent subir une exérèse et 7 à 8 % possèdent un espoir de vie au-delà de cinq années. Il semble que ce chiffre puisse être amélioré grâce à l'association d'un traitement radiothérapique post-opératoire (SAUVAGE et LE BRIGAND) ou d'un encadrement de l'intervention par une monochimiothérapie (ADELBERGER). Il convient de citer ici les nouvelles techniques para-médicales qui tendent à restreindre le nombre des thoracotomies exploratrices : médiastinobiopsie, médiastinographie gazeuse, angiographie pulmonaire mettant en évidence une extension loco-régionale infra-clinique, ou une diffusion métastatique comme peut le faire une scintigraphie hépatique.

Ainsi, 62 % des cas ne peuvent être d'emblée justiciables que d'une thérapeutique palliative. L'importance du nombre des contre-indications à la radiothérapie, fait qu'un malade sur cinq au plus peut en bénéficier. Il ne peut être en effet question d'administrer des radiations à doses importantes à des malades déficients ou atteints de formes hilo-médiastinales ou centro-lobaires volumineuses. Les risques d'hémoptysies étouffantes ou d'une nécrose extensive post-cobaltothérapique, non seulement de la tumeur mais parfois du parenchyme sain (LAMY, ANTHOINE et coll.), sont trop importants compte tenu des résultats possibles.

C'est dire que d'emblée, 50 % des cancéreux bronchiques ne peuvent être traités que par des médications symptomatiques ou par la chimiothérapie. Nous verrons que secondairement, il peut arriver que les indications doivent être révisées.

Ainsi, quelles sont les idées directrices qui doivent guider le praticien ?

- ralentir l'évolution de l'affection;
- lutter contre les symptômes pénibles, en particulier compression médiastinale et extension pariétale;
- enfin, maintenir un état psychique et physique satisfaisant aussi longtemps que possible pour conserver l'espoir au malade et à son entourage.

Cette prolongation de la survie et son confort accru sont rendus possibles dans certains cas par la physiothérapie, la chimiothérapie anticancéreuse et leur association. Leur usage quotidien a permis de susciter de très nombreux travaux et c'est dans le cadre de la chimiothérapie antimitotique que nous voudrions rapporter les résultats du traitement palliatif de 50 cancers bronchiques inopérables qu'il était contre-indiqué de soumettre à la radiothérapie.

Il s'agit de malades hospitalisés à la clinique Pneumo-Phthisiologique de Nancy (Professeur LAMY).

Chaque année, les drogues à vocation antimitotique préparées sont légion mais peu dépassent avec succès le filtre des tests expérimentaux et peuvent alors être l'objet d'essais sur l'homme. Très peu s'avèrent d'intérêt thérapeutique mais néanmoins, un ou plusieurs produits par an méritent de figurer dans l'arsenal thérapeutique disponible contre les cancers.

Malgré cela, de la même manière que les bactéries peuvent développer une résistance à certains antibiotiques, certains cancéreux sont résistants d'emblée ou secondairement à tel ou tel produit. C'est pourquoi dès 1957, certains auteurs utilisèrent plusieurs antimitotiques de façon simultanée. Cette méthode de traitement fut appliquée au cancer bronchique par l'école d'Etienne BERNARD.

Notre étude nous conduira nécessairement à étudier tout d'abord les substances antimitotiques dont nous disposons, leur mode d'action, leur mode d'application, et les conséquences possibles de leur application. Puis, après avoir rappelé les indications de la polychimiothérapie, nous présenterons succinctement sous forme de tableaux nos observations. L'analyse des résultats cliniques, radiologiques, endoscopiques et la durée de survie feront l'objet de comparaisons avec ceux des malades de la clinique pneumo-phtisiologique de Nancy, traités par chimiothérapie unique, par physiothérapie seule, ou par l'association physiothérapie-chimiothérapie.

Nous pourrions ainsi constater que si l'efficacité et l'intérêt de la monochimiothérapie ont pu être l'objet de doutes de la part de nombreux auteurs, la prescription de plusieurs antimitotiques de façon simultanée, continue et prolongée peut apporter aux malades une augmentation non négligeable de la survie et surtout dans des conditions psycho-somatiques plus confortables.

HISTORIQUE

Les anciens ne paraissent pas avoir connu le cancer bronchique à moins que parmi les cancers occulte qu'ils opposaient aux skires et aux cancers ulcérés, ils n'aient pressenti son existence.

Mais chez les Egyptiens, on appliquait déjà diverses substances sur les téguments ulcérés. Pourtant, et ce n'est pas très étonnant, aucun grand pas ne semble avoir été franchi en matière de chimiothérapie entre Hippocrate et cette formule du XVIII^e siècle où l'on relève parmi d'autres, les noms de racines, de numphéa, de fragum de lactuca, de portulaca, de polypodium, d'épithymum, de fumus terrae, d'althaes, d'adanthium nigrum et de filacaria agrémentées de cinq douzaines de cloportes.

L'ère scientifique de la chimiothérapie antimitotique ne s'est ouverte qu'à la fin du XIX^e siècle : à partir de 1865, en effet, sous l'influence de LISSAUER, on commença de traiter certaines leucémies chroniques par l'arsenite de Potassium.

En 1898, ERLICH observait que l'on pouvait obtenir une nécrose des papilles rénales sous l'action de la diéthylène imine.

Puis, à partir de 1929, date à laquelle BERENBLUM constata l'action inhibitrice de l'ypérite sur la croissance tumorale, commencèrent les grands travaux de recherche en matière de chimiothérapie. Trois grandes découvertes furent à l'origine de cet essor : en 1939, BUCHER découvre l'effet antimitotique au sens propre, de la colchicine; en 1941, HUGGINS et HODGES mentionnent les résultats favorables de l'oestrogénotherapie en cas de cancer prostatique; et dans le même temps, WAKSMAN et WOODRUFF isolent l'actinomycine.

Dans les années suivantes, les découvertes se succédèrent à un rythme de plus en plus rapide. Les travaux, dans leur majorité, se portaient avant tout sur les hémolympathies malignes.

Quant au traitement des tumeurs solides, et en particulier des cancers broncho-pulmonaires, il fallut attendre 1948 avec KARNOFSKY qui rapporta ses premiers résultats sur des malades porteurs de cancers très avancés, aux tous derniers stades de leur évolution. Bien que décevants, ces travaux furent l'amorce de nombreux autres; le nombre des substances s'est considérablement accru, leur efficacité

a été testée dans les carcinomes bronchiques, leurs modalités d'application se sont précisées permettant de restreindre les risques inhérents à leur toxicité. Ainsi la chimiothérapie antimitotique s'est-elle progressivement imposée dans le traitement du cancer bronchique, non plus seulement dans les formes évoluées, mais aussi en association avec les thérapeutiques éprouvées que sont la chirurgie d'exérèse et la radiothérapie.

Dans le groupe des dérivés de la moutarde nitrogénée, après KARNOFSKY, BIERMAN en 1949, MATTEI, DAVIDSON se sont penchés sur l'activité de la Caryolysine; en 1958, HATCH rapportait une statistique de quelque 200 cas traités. Le Dégranol, moutarde au Mannitol, fut introduit en clinique en 1957, par VARGHA, PERENYL, SIMON, SZENTKLARAY l'étudièrent dans les affections néoplasiques intra-thoraciques; sa remarquable tolérance, son utilisation par voie locale intra-séreuse permettant l'assèchement d'épanchements néoplasiques le firent admettre dans l'arsenal thérapeutique.

La cyclophosphamide, plus connue sous le nom d'Endoxan, préparée synthétiquement en 1957 par ARNOLD et BOURSEAUX, fut introduite en thérapeutique clinique dès l'année suivante par GROSS et LAMBERS. L'action de ce produit fit l'objet, en 1962, de deux thèses, l'une nancéienne par GILLE, l'autre lyonnaise par Mlle USCLARD. Plus tard, GRASSI, SCOCCIA et TANSINI rapportaient une étude portant sur 45 cas. Il en était de même pour MANNES, DERRICKS et DELPORTE d'une part, et BEUMER d'autre part, en 1964 et 1965.

Parmi les dérivés à radical éthylène-imine, KARNOFSKY en 1951, BOND en 1953, SYKES en 1955, étudièrent l'activité du tri-éthylène-méla mine (T.E.M.) dans diverses tumeurs solides. Certains résultats, surtout subjectifs, ont été notés, mais pas aussi nets qu'avec l'éthylène-imino-benzoquinone, connu sous le nom d'E 39, qui fit l'objet de travaux intéressants dans le cadre du cancer bronchique par des auteurs comme WOLF, GERLICH, DOMAGK. ALONSO en 1957, TANSINI, ZACCO et GANDINI notent un effet indiscutable clinique et radiologique dans 21 % des cas traités avec la tri-éthylène-imino-benzoquinone ou Trénimon. Les travaux de SCHUMACHER portant sur 74 malades confirment cette opinion.

Quant à la tri-éthylène thiophosphoramide, elle fut particulièrement vantée dans certaines tumeurs épithéliales par BRULE en 1963, après avoir été étudiée dès 1958, par LEONE, HANSBERGER et NOLLEY. D'autre part, CEPLITE signalait 35 % d'activité dans le cancer bronchique.

Dans le vaste groupe des antimétabolites, ce sont surtout les produits analogues des pyrimidines qui ont suscité de nombreux travaux : il s'agit surtout du 5 Fluoro-Uracile; l'estimation très favorable de la valeur de cette drogue faite par CURRERI en 1958 a été l'objet

de réserves ultérieures dès 1959 par GOLD puis par BRENNAN, l'obtention d'un effet antitumoral étant généralement conditionné par l'atteinte du seuil de toxicité. HELSPER, ANSFIELD et SCHROEDER, CRESSY et SCHELL contribuèrent grandement à une meilleure connaissance du produit qui devait trouver sa véritable indication en association avec les traitements physiothérapiques (WILLET, HALL, FOYE en 1961, LAMY, ANTHOINE, COLLIN en 1964).

A la suite des travaux de MATHE portant sur l'usage d'une méthylhydrazine dans les hémopathies malignes, BRULÉ devait signaler l'activité intéressante de ce produit dans le cancer bronchique. En fait, ce produit, dont la tolérance est souvent mauvaise, ne semble pas donner des résultats très convaincants même dans ses effets radiologiques immédiats. (Enquête récente faite à Villejuif par les soins de l'I.N.S.E.R.M.)

Enfin, parmi les nombreuses substances extraites des micro-organismes ou des plantes, il faut souligner à la suite des travaux japonais de UEMURA en 1963, américains (JONES) et européens (KENIS 1964) un certain effet bénéfique de la mitomycine C. A propos de la Podophylline (SPI) TANSINI, CORTI et GANDINI signalent un très appréciable résultat subjectif et objectif et surtout un effet potentialisateur des alkylants. Les alcaloïdes extraits de la pervenche, Vincaléucoblastine et ses esters, dont l'emploi fut initialement préconisé dans les hémopathies malignes, font maintenant partie de l'arsenal thérapeutique utilisé dans le cancer bronchique depuis les travaux de MAC FARLANE en 1962, de ARMSTRONG l'année dernière. Il en est de même de la Leurocristine (SHAW et BRUNER 1964).

*
**

Ainsi, jusqu'au début des années 60, les cliniciens et les thérapeutes testaient une ou plusieurs des nombreuses drogues antimittotiques mises à leur disposition (en 1961, LAMOTTE-BARILLON estimait à plus de cinq mille le nombre des antimittotiques commercialisés ou non !).

Parallèlement, d'autres auteurs étudiaient déjà des traitements combinés. Pourtant, la physiothérapie comme la chimiothérapie ne peuvent ni s'attaquer à la cause du cancer, ni le supprimer radicalement : ils procurent au plus une stérilisation plus ou moins complète, plus ou moins durable, des lésions.

Dès 1956, LOCHMAN et MORRIS publiaient les résultats de tentative d'association de la radiothérapie aux antimétabolites. DES-
TREE, en 1961, étudiait l'association avec l'E 39. C'est ainsi que des statistiques étaient établies suivant l'usage respectif de chaque sorte d'antimétabolite, de la radiothérapie ou de leur combinaison.

D'autres auteurs se penchaient sur le problème de la toxicité médullaire des drogues anticancéreuses; GUINGAND en 1963, dans sa thèse, comparait les atteintes hématologiques provoquées par la Car-
yolysine, le Myléran, le Thiotépa et l'Endoxan. En 1964, HUMBLE proposait la Phytohéماغلوتينine comme régénérateur des aplasies médullaires.

D'autre part, le problème de la résistance de certains cancers aux drogues employées en chimiothérapie était également soulevé (WELCH 1959, BURCHENAL 1963...). C'est en partie du fait de cette résistance et en partie du fait du synergisme d'action de certains antimétabolites, qu'est né le concept de la polychimiothérapie anticancéreuse par analogie à ce qui se passe en chimiothérapie antituberculeuse.

GOLDIN en 1957 et FREI en 1958 avaient déjà démontré la supériorité de l'association de deux ou trois antimétabolites dans les leucémies de la souris et certaines transplantations de tumeurs solides animales.

C'est à la même époque qu'apparaissaient les premiers travaux en thérapeutique humaine à propos de tumeurs de l'ovaire : BUCHNAL et BOCKIN associaient Méthotrexate et Purinéthol ou Sarcolysine et Actinomycine D.

Le grand promoteur de la polychimiothérapie fut Minchiu LI, rapportant une statistique du Memorial Sloan Kettering Center établie de 1958 à 1961 à propos de 55 cancers du testicule. Ceux-ci furent traités par trois drogues simultanément pendant deux à trois semaines (chlorambucil, méthotrexate, actinomycine) puis suivait un traitement d'entretien d'une semaine tous les quinze jours. En 1963, DARGENT, suivant l'exemple de LI, rapportait les résultats de 32 observations de chimiothérapie triple associée. FREIREICH, en 1964, traitait des leucémies aiguës par les trois antimétabolites suivants : Leurocristine, Améthoptérine, 6 Mercaptopurine (travaux actuels de l'Ecole de Bethesda, de l' « Acute leukemia groupe B », MATHE, en France).

Mais en matière de cancer broncho-pulmonaire, c'est à l'école d'E. BERNARD, sous l'impulsion de ISRAEL et de SORS, que l'on doit les premières tentatives de polychimiothérapie à partir de 1963.

On peut résumer leur raisonnement de la façon suivante :

La méthode de la mono-chimiothérapie consiste à prescrire une dose déterminée d'un produit en une cure unique. Ils remarquèrent

que, en cas de résultat, l'évolution du cancer reprenait inexorablement quelques semaines après la fin de la cure. De plus, lors d'une reprise éventuelle de ce traitement, il n'était pas rare d'assister à l'instauration d'une véritable résistance. D'où le principe de faire subir aux malades des cures d'entretien pour maintenir le plus longtemps possible « la pression thérapeutique ». Pour éviter d'atteindre trop rapidement les doses responsables d'une toxicité médullaire, les auteurs préconisent l'usage de faibles doses médicamenteuses, constatant, comme le faisait à la même époque ARON (en 1963), que leur efficacité n'en était pas pour autant diminuée. BRULE également optait pour la reprise de traitement d'entretien trois à quatre fois par an.

Enfin, pour éviter l'apparition de résistance, il leur est paru nécessaire peu à peu d'augmenter le nombre des produits utilisés qui atteint actuellement le chiffre de sept.

Nombreux sont maintenant les auteurs qui utilisent la polychimiothérapie : ANDRÉ, BROCARD, JACQUILLAT, GRIVAUX, DECROIX, MIGUIERES, GENEVRIER, REBOUL, MORERE... Il est remarquable de constater qu'à la suite d'un colloque qui les réunissait sous la présidence d'E. BERNARD, devant les résultats obtenus par chacun d'eux, ils se soient refusé à entreprendre une étude comparative, statistiquement valable, entre monochimiothérapie et polychimiothérapie, estimant celle-ci plus efficace que celle-là.

PREMIERE PARTIE

Chapitre I :

Bases biologiques et pharmacologiques de la chimiothérapie

Chapitre II :

Résistance des tumeurs aux agents antimitotiques
Antimitogramme

Chapitre III :

Antimitotiques actifs dans le cancer bronchique

Chapitre IV :

Mode d'application de la chimiothérapie

CHAPITRE I

Bases biologiques et pharmacologiques de la chimiothérapie

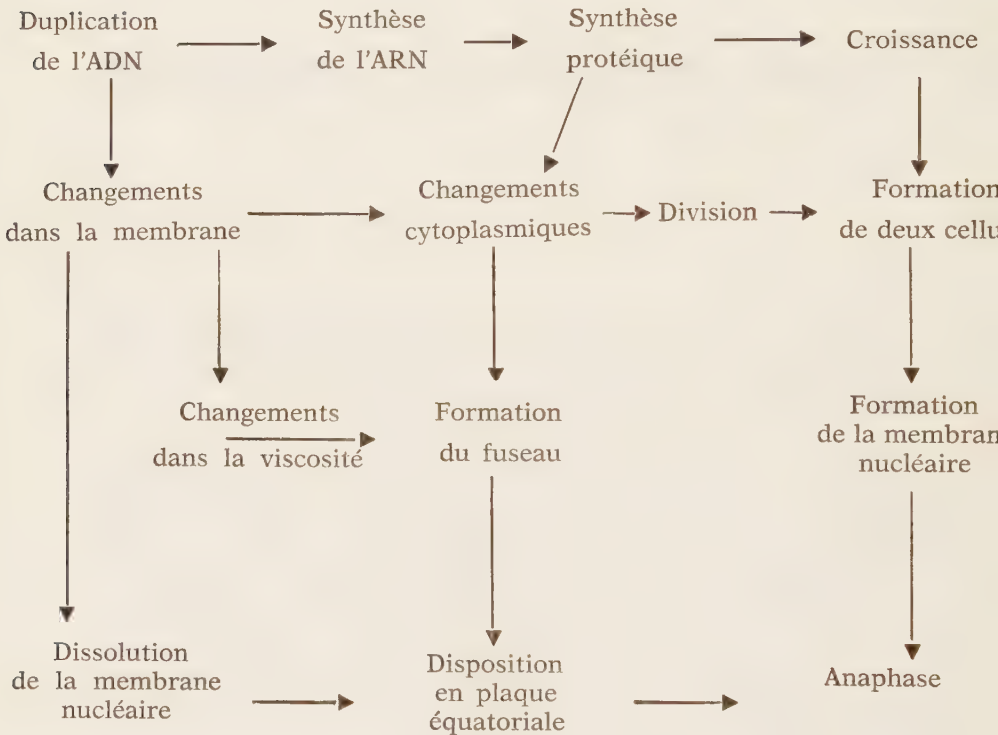
A — BASES BIOLOGIQUES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

Les composés utilisés en chimiothérapie antinéoplasique ont des effets variables sur les cellules. Pour comprendre leurs actions, il est utile de rappeler quelques notions essentielles des principaux phénomènes élémentaires de la physiologie cellulaire.

Parmi les constituants de la cellule, sont particulièrement sensibles à l'effet de ces substances certains organites et leurs composants : chromosomes, fuseau, ribosomes, d'une part, acide désoxyribonucléique (ADN), acide ribonucléique (ARN), protéines... d'autre part. Pour les acides nucléiques, l'acide folique est une vitamine indispensable à leur biosynthèse; fourni par l'apport alimentaire ou synthétisé, il est converti en une forme active : le facteur citrovorum ou acide folinique ou encore acide 5 formyl-5, 6, 7, 8, — tétrahydroptéroyl glutamique, qui assure la formylation dans plusieurs réactions biochimiques de transfert de radicaux monocarbonés, réactions qui interviennent en particulier dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

Lors de chaque division cellulaire, la duplication de l'ADN peut avoir lieu grâce à la synthèse d'une nouvelle chaîne d'ADN sous l'influence de l'ADN-polymérase de KORNBERG (1960). Le code génétique de la cellule est déterminé par les dispositions séquentielles des quatre bases dans son ADN. L'ADN sert de matrice pour la synthèse, sous l'action d'un ARN polymérase, d'un ARN dont le rôle est de transmettre l'information génétique des chromosomes aux ribosomes d'où son nom d'ARM messenger (JACOB et MONOD 1961). Quant aux ribosomes, composés pour moitié d'ARN et de protéines, ils sont le site essentiel de la synthèse protéique. Les acides aminés, pénétrant dans la cellule, ou synthétisés in situ, sont activés par des enzymes spécifiques qui les rendent aptes à former des liaisons peptidiques grâce à l'adénosine-tri-phosphate (ATP). La cellule doit ses propriétés générales à la séquence des acides aminés de ses protéines.

Les diverses fonctions cellulaires sur lesquelles pourront agir les diverses drogues sont partie intégrante du cycle cellulaire que l'on peut représenter schématiquement ainsi (d'après LIPPMANN 1965 :



Dans la carcinogénèse, quel que soit le facteur déclenchant, la cellule subit un événement déterminant, une lésion qui la libère des lois de l'homéostasie tissulaire et qu'elle transmet à sa descendance.

Très nombreux sont les travaux qui ont essayé de mettre en évidence les différences biochimiques entre la cellule cancéreuse et la cellule normale, différences qui pourraient servir de base à une chimiothérapie rationnelle en lésant les populations de cellules néoplasiques sans nuire aux cellules normales, ou du moins en affectant davantage celles-là que celles-ci (GREENSTEIN 1954).

Pourtant, les différences révélées peuvent très bien ne concerner que des altérations survenues au cours de l'évolution des tumeurs et être ainsi indépendantes de la carcinogénèse.

Aussi doit-on se résoudre à utiliser dans la chimiothérapie des cancers des substances nocives, autant sur les cellules normales que sur les cellules néoplasiques. On limite les dégâts en n'utilisant que des substances qui s'opposent à la prolifération cellulaire et ainsi les effets nocifs ne concernent-ils que les tissus normaux dont les cellules se divisent continuellement, en particulier tissu germinale et hématopoïétique.

B — BASES PHARMACOLOGIQUES

Si c'est aux divisions cellulaires que cette chimiothérapie tente de s'opposer, le mode d'action est, pour beaucoup de produits, très complexe, et le plus souvent incomplètement connu.

Nous n'en donnerons qu'une vue schématique envisageant les principaux effets généraux. Pour plus de facilité, nous distinguerons les effets sur le fuseau mitotique et les actions sur les chromosomes, c'est-à-dire sur l'ADN, actions qui peuvent s'exercer sur l'ADN constitué ou en voie de synthèse.

I. — ACTION SUR LE FUSEAU

Certains composés peuvent bloquer les divisions cellulaires en métaphase sans affecter la synthèse de l'ADN. Il s'agit des alcaloïdes extraits des plantes.

La Colchicine connue depuis BUCHER en 1939, donne au fuseau un aspect hyalin amorphe; son mécanisme d'action est inconnu de façon intime, mais il est suggéré qu'il s'agisse d'une altération de la viscosité cytoplasmique à l'origine de lésions secondaires du fuseau (NISHIMURA 1957).

Il en est de même de la podophyllotoxine et de nombreux alcaloïdes de la pervenche, en particulier de la vincalécoblastine et de la léurocristine. (CARDINALI-LETTRE 1963-1964).

II. — ACTION SUR L'ADN

Il peut s'agir soit d'une altération de la structure moléculaire, soit d'une entrave à la biosynthèse.

a — *L'alkylation :*

Les alkylants possèdent un ou plusieurs groupements alkyles qui sont très réactifs et prompts à se combiner avec des systèmes biologiques nucléophiles ou riches en électrons. Le résultat en est une inactivation de ces systèmes biologiques. En 1958, STACEY et coll. émettent l'opinion que le fond de l'activité de ces drogues réside dans la constitution, au sein de la molécule d'ADN, de ponts stables entre les chaînes qui ne peuvent ainsi se séparer lors de la division cellulaire. Les protéines seraient aussi sensibles aux agents alkylants.

Plusieurs séries ont été synthétisées; moutarde à l'azote, groupe des éthylènes imines, celui des esters sulfoniques et celui des époxydes.

b — *La dépolymérisation :*

La mitomycine C, extraite de streptomyces caespitosus par WAKAKI et Coll. en 1958, exerce une action singulière sur l'ADN (REICH et Coll. 1961) : elle le dépolymérise et inhibe sa replication.

c — *Les liaisons sélectives :*

Diverses actinomycines ont été isolées d'autres streptomyces; parmi elles, l'Actinomycine D agit en formant un complexe avec l'ADN par liaison sélective au niveau des segments Guanine-Cytosine, dont la conséquence majeure est un blocage de la synthèse ADN dependante de l'ARN (KERSTEN 1961).

d — *Altération par incorporation :*

Les désoxyribosides 5 bromés, iodés ou chlorés des pyrimidines sont incorporés dans l'ADN du fait que ces halogènes ont un faible poids moléculaire. Ils peuvent ainsi remplacer la thymidine au sein de la molécule d'ADN en voie de synthèse, cet effet explique leur action contre la prolifération des virus ADN.

e — *Mécanisme non précisé :*

BOLAG et GRUNBERG découvrirent en 1963 aux méthyl-hydrazines une action antitumorale puissante. On a pu montrer qu'ils prolongent l'interphase et induisent des aberrations chromosomiques particulières : une cassure des chromatides. Cet effet est rapproché de l'action indirecte des radiations ionisantes.

III. — ACTION SUR L'ARN ET LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE

a — *Altération par incorporation :*

Des pyrimidines fluorées, le 5 fluoro-uracile fut la première disponible (synthèse en 1957 par HEIDELBERGER). Non incorporées dans l'ADN (car fluorées), elles sont actives après conversion en nucléotides selon deux mécanismes : altération de l'ARN et par suite, atteinte de la synthèse protéique et donc de la thymidine-synthétase; ce qui rend impossible la synthèse de l'ADN. Le 5 F. U. bloque la 5 méthylation enzymatique du monophosphate de désoxyuridine en monophosphate de thymidine (BOSCH et Coll. 1958).

b — *Blocage de la synthèse protéique :*

La puromycine, isolée à partir de streptomyces alboniger est un antibiotique qui produit un blocage de la synthèse protéique en se fixant aux peptides en voie de synthèse et en les détachant, ce qui rend impossible la production de protéines complètes (LIPMANN). De

même, l'Actinomycine D, en se combinant à l'ADN, a pour effet de bloquer la synthèse de l'ARN messenger (REICH et Coll. 1961).

IV. — ANTAGONISTES ET ANTIMETABOLITES

Ce sont des composés qui s'apparentent par leur formule chimique aux vitamines ou aux métabolites mais en sont cependant suffisamment différents pour agir comme inhibiteurs compétitifs dans les processus métaboliques.

a — *Antagonistes de l'acide folique ou antifolique :*

L'aminoptérine (acide 4 amino-ptéroyl-glutamique) s'oppose à la transformation de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique (OSBORN 1958).

b — *Antagonistes de la glutamine :*

L'azasérine extraite d'un streptomyce agit principalement en bloquant la transformation du formyl-glycinéamide ribotide en son correspondant amidinique, cette étape demandant entre autre, la glutamine (LEVENBERG 1957).

Ainsi ces deux groupes de substances antifoliques et inhibiteurs de la glutamine s'opposent à la synthèse des purines.

c — *Analogues des purines :*

La 6 mercapto-purine (ELION 1952) incorporée sous forme de 6 mercapto-purine nucléotide, interfère principalement dans le métabolisme des purines en inhibant la transformation de l'Hypoxanthine en adénine et guanine. A l'inverse de la thioguanine, qui produit un ADN anormal, elle n'est pas incorporée dans les acides nucléiques.

d — *Analogues des pyrimidines :*

Nous avons déjà signalé les pyrimidines halogénées (5 F.U...) qui, entre autres, inhibent l'incorporation de la thymidine.

V. — ACTIONS DIVERSES

Laissant de côté les actions hormonales sur la prolifération des cellules concréreuses, nous dirons quelques mots des autres altérations cellulaires engendrées par certaines drogues efficaces en chimiothérapie : le méthyl glyoxal bis (gluanyl hydrazine) affecterait la respiration cellulaire, inhibant les déshydrogénases lactiques (BURK et Coll. 1962).

D'autres produits agissent sur le métabolisme énergétique de la cellule en supprimant la production énergétique indispensable à la croissance,

CHAPITRE II

A — Résistance des cellules tumorales aux traitements antimitotiques

B — Antimitogramme

A — RÉSISTANCE DES CELLULES TUMORALES AUX TRAITEMENTS ANTIMITOTIQUES

Il est en effet incontestable que l'utilisation de substances anticancéreuses est soumise au risque de voir apparaître après un délai plus ou moins long, une inefficacité des produits. Et l'on peut dire en général que ces échecs sont dus à des facteurs qui relèvent soit des cellules cancéreuses elles mêmes, soit du sujet qui en est porteur.

BURCHENAL est le premier à avoir décrit le phénomène de résistance à un antifolique : l'Améthoptérine, dans une population de cellules provenant d'une leucémie lymphocytaire aiguë de la souris.

On considère que des cellules néoplasiques sont sensibles à un agent chimiothérapique lorsque leur prolifération est inhibée par des concentrations de cet agent qui n'altèrent pas de façon notable les tissus normaux indispensables à la vie. Elles sont résistantes lorsque cette prolifération nécessite pour être inhibée des taux toxiques pour les tissus normaux. A l'extrême, leur croissance et leur prolifération peuvent être supérieures à la normale en présence de l'agent en cause, ce qui définit la dépendance.

I. — MECANISME DE LA CREATION DE LA RESISTANCE

La résistance apparente, spontanée ou acquise, peut être due à deux sortes de causes : extrinsèques ou intrinsèques. En effet, plusieurs faits expérimentaux conduisent à penser qu'il existe des variations entre les diverses cellules d'une population néoplasique : leur caractère autonome, la perte de gène d'histocompatibilité, l'immunosélection, la transformation « ascitique » des cellules, les fluctuations dans les dimensions cellulaires et le nombre de chromosomes.

1 — Causes extrinsèques à la tumeur :

On invoque d'une part l'inaccessibilité de la tumeur due à des troubles de la vascularisation ou à une nouvelle localisation anatomique, d'autre part, l'inaccessibilité métabolique (élimination rénale, détoxication hépatique).

2 — Causes intrinsèques :

Il s'agit de deux hypothèses qui concernent ce qu'on appelle l'adaptation physiologique et la modification génétique.

a — *L'adaptation physiologique* : le produit induirait un changement dans la population des cellules et une adaptation de nature extra-nucléaire en résulterait. Ainsi par exemple, si la résistance est liée à une fonction enzymatique, il est possible que la synthèse induite d'un enzyme intervienne dans le processus. Il peut y avoir également, changement de la perméabilité cellulaire : on a pu montrer que dans certaines tumeurs devenues résistantes à un antifolique, *in vitro*, les cellules entières y sont résistantes, alors que les extraits enzymatiques acellulaires obtenus à partir d'elles sont inhibés par ce corps.

b — *La modification génétique* : elle fut suggérée devant le fait que la plupart des résistances, une fois acquises, se transmettent pendant plusieurs générations cellulaires sans nouvelle administration du produit. Les modalités d'obtention de cette résistance génétiquement déterminée semblent résider dans l'induction de mutations somatiques et d'aberration chromosomiques qui, par paliers successifs, s'accroissent d'une génération cellulaire à l'autre.

II. — ETUDE DES RESISTANCES AUX AGENTS CHIMIQUES ANTIMITOTIQUES

1 — *Résistance aux antipurines et aux antipyrimidiques* :

Les cellules résistantes à la 6 mercaptopurine ne peuvent plus utiliser pour la synthèse de polynucléotides, non seulement l'antimétabolite, mais aussi le métabolite normal. Elles n'empruntent donc que la seconde voie métabolique qui assure ces synthèses « *de novo* » à partir de petites molécules.

Quant aux cellules résistantes au 5 fluoro-uracile, elles sont incapables de l'incorporer dans leurs ribosides, mais elles ne peuvent non plus incorporer leur métabolite normal : l'uracile. Il y a là perte d'une fonction enzymatique normale de la cellule.

2 — *Résistance aux antifoliques* :

Dans ce cas aussi, les cellules cancéreuses ont perdu une activité enzymatique normale : celle qui mène à la synthèse des nucléotides à partir des petits molécules. Les nucléotides sont alors synthétisés à partir de bases préformées (phénomène inverse de la résistance aux antipurines ou antipyrimidines).

3 — *Résistance aux alkylants* :

Puisqu'il existe une résistance croisée pour différents produits (TEM, TEPA, HN₂...) cela prouve l'existence d'une action bien spécifique. DRYSDALE a montré que l'inhibition cellulaire par les moutardes à l'azote bloque la formation de l'ADN et d'ARN en provoquant l'accumulation de nucléotides contenant de l'Adénine. Leur action pourrait donc avoir lieu en empêchant la transformation de mono-

nucléotides en di ou tri-phosphates, ou en inhibant leur condensation en polynucléotides.

4 — *Résistance aux poisons du fuseau :*

Le mécanisme intime de cette résistance est encore inconnu.

L'étude des cas particuliers de résistance repose sur des faits expérimentaux précis; ils montrent la possibilité de mécanismes enzymatiques divers dans les souches de cellules résistantes. Il peut y avoir formation accrue d'un métabolite normal, due à une plus grande efficacité de l'enzyme utilisant le prémétabolite. On peut aussi envisager une baisse de l'affinité relative de l'enzyme pour l'antimétabolite; mais la plupart des résistances résultent de la perte d'une activité enzymatique normale.

Sur le plan clinique, BURCHENAL distingue plusieurs types de résistance :

— La résistance primaire qui concerne des tumeurs au départ insensibles, à la totalité ou à la majorité des produits.

— La résistance secondaire absolue concernant des tumeurs initialement sensibles à la chimiothérapie puis résistantes à tous les composés, même ceux qui n'ont jamais été administrés.

— Enfin la résistance secondaire spécifique qui concerne des cancers ayant d'abord régressés sous l'effet d'une première cure, puis donnant lieu sous traitement, à une poussée évolutive résistante à tous les composés de la même famille que le produit initial, alors qu'ils peuvent être sensibles aux produits des autres groupes d'antimitotiques.

B — TEST D'ACTIVITÉ DES ANTIMITOTIQUES SUR LES CELLULES TUMORALES EXPLANTÉES IN VITRO OU « ANTIMITOGRAMME »

Ces notions de résistance et tous les résultats des travaux qui s'y rapportent, ont conduit plusieurs chercheurs à mettre au point une technique de culture des cellules malignes de façon à pouvoir tester leur sensibilité aux antimitotiques les plus couramment employés.

Ainsi, la pratique d'un « antimitogramme » ou « antitumorogramme » devrait représenter le fil directeur logique dans le choix d'un produit cytostatique ou d'une association préférentielle. Ceci ne peut être réalisé que sur une culture de tissus effectuée à partir d'une biopsie de la tumeur à traiter et sur laquelle on teste les différentes drogues.

Sous l'impulsion de CHABBERT et VIAL en 1960, fut mise au point une technique d'étude donnant des résultats rapides, qui firent l'objet, en partie, de la thèse de BELEHRADEK en 1963, dans les laboratoires du Docteur BARSKI à l'Institut Gustave-Roussy.

Il n'y a pas lieu, ici, de rapporter toutes les conditions techniques délicates ni les diverses opérations qui sont nécessaires. Mentionnons que pour chaque tumeur humaine explantée, « in vitro », et parallèlement aux conclusions du diagnostic histopathologique classique, il est possible d'établir une sorte de « fiche signalétique » groupant les différents caractères de la tumeur en culture : modulations de la morphologie cellulaire, organisation de l'excroissance, mouvements des organites, des prolongements et des voiles cytoplasmiques, inter-réactions cellulaires, caractères de la migration, comportement à l'électrophorèse, équipement en enzymes particuliers, etc.

L'existence d'une corrélation de l'action antitumorale « in vivo » et « in vitro » a été vérifiée par COBB et WRIGHT dès 1954 pour les drogues suivantes : Méthotrexate, 5 fluoro-uracile, Melphalan, Actinomycine D, puromycine... Les concentrations in vitro étaient les mêmes que les concentrations minimales provoquant des effets cytotoxiques sur les cultures de fibroblastes embryonnaires de poulet; les degrés de l'action antitumorale étaient évalués in vitro de même qu'in vivo.

Ces auteurs obtenaient ainsi plus de 50 % de corrélations certaines. Au laboratoire de culture de tissus et de virologie de l'Institut Gustave-Roussy, la méthode employée rend possible une évaluation suffisamment précise des résultats sur les deux plans quantitatif et qualitatif en huit jours : l'effet inhibitif des produits testés est exprimé comme l'inverse du rapport entre le pourcentage atteint par l'excroissance cellulaire et celui atteint par l'excroissance des cultures témoins. S'y adjoignent les notions de caractère et de degré de souffrance cellulaire. BELEHRADEK observe ainsi qu'il existe des différences notables entre les réponses des cultures de tumeurs de types histopathologiques différents mais encore entre les réponses des cultures de tumeurs d'un même type.

La généralisation de la pratique de telles méthodes de test de l'activité des drogues antimitotiques sur des cultures de cellules tumorales explantées est hautement souhaitable, facilitant la tâche du chimiothérapeute, particulièrement dans les cas de tumeurs très anaplasiques où le diagnostic histopathologique est incertain et les indications thérapeutiques délicates.

CHAPITRE III

Administration des antimitotiques
dans le traitement du cancer bronchique primitif

ADMINISTRATION DES ANTIMITOTIQUES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER BRONCHIQUE

Ce chapitre se propose d'étudier quels sont les agents antimitotiques qui ont pu être utilisés avec quelque succès dans le traitement du cancer bronchique; quels sont aussi les différents modes d'application ou même d'association.

En effet, la cure peut être courte ou longue en tant que traitement d'entretien; on ne peut utiliser qu'un seul produit ou plusieurs, le ou les associer à la radiothérapie ou à des manœuvres chirurgicales.

ANTIMITOTIQUES ACTIFS

A — Le groupe des alkylants

1 — Parmi les dérivés de la *beta*-chloréthylamine, trois drogues ont fait la preuve de leur efficacité :

a) La *caryolysine* (méthyl-bis-chloréthylamine) est la plus ancienne et reste la plus utilisée. LYNCH, WAVE et GAENSLER (1950), KENT et REH (1950), BRADFORD et OCHSNER (1956), BASS (1960) ont décrit leur expérience.

Administré par voie veineuse à la dose de 0,1 mg/kg/jour pendant des cures dont la dose totale varie entre 30 et 60 mg, sa tolérance est en général assez bonne, mais la survenue de troubles digestifs du type nausées, diarrhées, et surtout vomissements n'est pas exceptionnelle. Aussi est-il nécessaire de faire appel dans ces cas aux atropiniques ou à la chlorpromazine. Les résultats des différents auteurs cités lui accordent les pourcentages d'activité suivants :

- améliorations subjectives : en moyenne 45 à 50 %;
- améliorations radiologiques : elles avoisinent le tiers des cas traités.

Celles-ci surviennent au bout de trois à six semaines de traitement et sont bien plus fréquentes pour les cancers anaplasiques. ARON, comme ISRAEL et BRULÉ, met l'accent sur la nécessité de doses faibles et prolongées pour éliminer les risques de toxicité médullaire sans que pour autant l'efficacité du produit soit diminuée (1 mg/j).

b) *Le Chloraminophène* a pu donner entre les mains de BARIETY une nette augmentation de la durée de survie des carcinomes anaplasiques ou épidermoïdes par rapport à une série témoin, il se prescrit aux doses de 6 à 8 mg par jour jusqu'à concurrence d'une dose totale de 150 à 220 mg.

c) *Le Dégranol*, moutarde aliphatique, fut l'objet de nombreux travaux hongrois; employée à la dose de 50 mg par jour, sa tolérance est particulièrement remarquable (limitée cependant par sa toxicité myéloïde). Si BENKO n'a pas noté de résultats très favorables, par contre, PERENYI a relevé certaines améliorations prolongées. La tendance actuelle serait de prescrire une à deux injections hebdomadaires de 150 à 200 mg.

d) *La Cyclophosphamide*, d'introduction récente, est très souvent employée. Elle fit l'objet d'une très large étude à l'étranger dès 1958 : GERHARTZ, RODVIN, SINCE pour n'en citer que quelques-uns, soulignèrent sa tolérance remarquable par rapport aux autres alkylants utilisés; sa complication la plus gênante est la survenue d'une alopecie. Prescrite aux doses de 200 à 400 mg par jour, en injections intra-veineuses, la dose totale à atteindre se situe entre 8 et 12 grammes. TRUHAUT et BOIRON, SAIMACHER insistent sur son activité dans les cancers à petites cellules. GERHARTZ publia des observations de régressions de métastases cérébrales. Mais en moyenne, il ne faut espérer, sur le plan des résultats, qu'une survie prolongée de deux mois (GREENVILLE-MATHERS); POMMATAU note, comme BARRAN et BROUET, des résultats objectifs dans 50 % des cas contre 33 % pour la caryolysine, le délai d'apparition nécessitant trois semaines de traitement, soit une dose de environ trois grammes d'Endoxan et la durée de cette amélioration pouvant atteindre quatre mois. Actuellement sont plutôt préconisées des doses fortes espacées : 1 gramme une fois par semaine (MANNES).

2 — Parmi les dérivés de l'éthylène-imine, les drogues utilisées sont aussi au nombre de trois : le Thiotépa, l'E 39 et le Trénimon.

a) *Le Thiotépa*, synthétisé dans le but d'avoir une toxicité moindre que les moutardes azotées aliphatiques et que le T.E.M., n'a permis d'obtenir que des améliorations transitoires et rares dans le cancer bronchique pour LEONE et Coll.; GREENVILLE-MATHERS ayant comparé son activité par rapport à un groupe témoin en déduit des résultats favorables se marquant sur les plans subjectifs et objectifs et donnant lieu à une augmentation des taux de survie dans les six premiers mois. BRULÉ, en 1963, vantait sa tolérance, utilisé par voie parentérale à la dose de 10 mg par jour, en cures de 50 à 100 mg renouvelables.

b) *L'E 39* (6 870 R.P.) a été fréquemment utilisé au cours du cancer bronchique. Administré à la dose de 10 à 40 mg par jour par voie

veineuse ou par os sous forme de capsules de 5 mg, il apporta des améliorations remarquables à DREYFUS, RAVINA et PESTREL, DESTREE. La dose totale s'étage entre 600 et 800 mg. GERNEZ-RIEUX relève 35 % d'améliorations cliniques et 26 % de radiologiques; ici aussi, ce sont les cancers anaplasiques qui tirent le plus grand bénéfice de l'activité du produit. Le même auteur fait mention d'une particulière sensibilité des métastases cérébrales à cet antimétabolite, ayant pu obtenir une récupération de troubles moteurs, partielle ou totale, pendant une durée oscillant entre deux et six mois au bout de trois semaines de traitement.

c) *Largement employé ces dernières années en Allemagne, le Trénimon* (tri-éthylène-imine-benzoquinone) n'est pas commercialisé en France. Alors que OBRECHT et LINKE ne constatent qu'une efficacité modeste sur le cancer bronchique, ADELBERGER et WORM concluent à une activité appréciable (une rémission de quatre années pour un anaplasique); SCHUMACHER et GEISLER, en 1964, mettent l'accent sur les possibilités protectrices du produit devant les récidives tumorales après résection chirurgicale. Pour MANINI comme pour TANSINI et Coll., son avantage est indubitable : tant pour les résultats subjectifs et objectifs qu'il apporte, que pour sa tolérance digestive et hématologique, et pour le fait que rares sont les flambées métastatiques extra-pulmonaires sous traitement. Il se prescrit par voie veineuse aux doses de 2 à 3 microgrammes par kg tous les deux jours jusqu'à une dose totale de 3 à 5 mg avec relais par un traitement d'entretien buccal bi-hebdomadaire de 1 à 2 comprimés de 0,5 mg.

3 — *Les dérivés des esters sulfoniques* ont été peu employés dans la chimiothérapie du cancer bronchique. Le Mylérane a pu donner dans les mains de ROSWIT quelques régressions de symptômes de métastases cérébrales. BOESEN, GALTON et WILTSHAW, utilisant le diméthylsulfonyloxv-D-Mannitol, ou Mannitol Mylérane ont obtenu dans la proportion de 25 %, des améliorations objectives. Les doses de 3 grammes par jour par voie veineuse sont bien tolérées, et une neutropénie ne s'observe qu'aux environs de 15 g; une posologie d'entretien de 3 g par semaine peut être prescrite pendant plusieurs mois.

4 — *Les époxydes* ne sont qu'exceptionnellement utilisés mis à part l'Epodyl employé en chimiothérapie régionale dans la méthode de l'infusion artérielle prolongée.

B — Le groupe des antimétabolites

D'un nombre considérable, quatre groupes en pratique ont donné lieu à des travaux dans le cancer bronchique : les antifoliques, les antipurines, les anti-pyrémidines et les anti-acides aminés.

1 — *Parmi les antifoliques*, c'est l'améthoptérine ou Méthotrexate qui est le plus connu. Employé per os ou par voie veineuse, à la

dose de 10 mg par jour, la cure est assez courte du fait d'une toxicité hématologique rapide limitant la dose totale à 100 mg en général. C'est pourquoi la tendance actuelle est de prescrire des doses plus faibles de l'ordre de 2,5 à 5 mg par jour. AMIEL le trouve plus actif en usage bi-hebdomadaire intra-veineux ou intra-musculaire. Seul, son effet est négligeable, il ne trouve d'indication qu'en association avec d'autres cytostatiques, en particulier les alkylants. Quant aux signes toxiques, ils peuvent être retardés ou combattus par l'administration de citrovorum factor (6 mg toutes les 5 heures en cas d'accident aigu).

2 — *Les antagonistes des bases puriques* sont peu utilisés dans le traitement du cancer bronchique; seule la 6 mercaptopurine ou Purinethol possède une indication également en association avec d'autres antimétabolites dans le cadre d'une polychimiothérapie, en traitement d'entretien.

3 — *Les antagonistes des bases pyrimidiques* par contre comprennent des produits dont l'action est reconnue. Deux d'entre eux sont surtout utilisés :

a) *Le 5 Fluoro-Uracile ou 5 F.U.* qui ne s'est révélé d'aucune activité, employé seul (ANSFIELD, CURRERI, BRENNAN et VAITKEVICIUS) présente l'intérêt d'avoir un effet synergique ou additionnel avec la physiothérapie (travaux de GOLLIN et Coll. en 1962, HALL et GOOD, DEDE-RICK, LAMY et Coll.) et potentialiserait l'effet de Degranol (BRULÉ). Il doit être utilisé dissous dans du sérum glucosé à raison de 500 mg pour 250 ml de sérum et la vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 250 mg de 5 F.U. par heure pour éviter l'apparition de phénomènes d'intolérance digestive; ce débit ne doit pas non plus être trop lent pour éviter une dégradation totale du produit (BRULÉ). La dose totale par cure atteint 12 à 15 grammes.

b) *Le 5fluoro-desoxy-uridine ou 5 F. U. D. R.* n'a pas été l'objet de nombreuses études (REITEMEIER, ANSFELD). La posologie est identique per os au 5 F. U. (15 mg/kg/jour) mais par voie veineuse, elle est de 1,5 mg/kg en administration discontinue. Son avantage réside dans le fait que c'est un produit mieux toléré et dont la toxicité éventuelle peut être combattue par la thymidine.

4 — *Les antagonistes des acides aminés* ont été jugés totalement inefficaces dans le traitement du cancer bronchique.

C — **Le Natulan** est une méthyl-hydrazine dont l'effet se rapproche de l'effet indirect des radiations ionisantes, prescrit per os à la dose de 3 à 8 mg/kg/jour, son administration entraîne assez fréquemment des troubles digestifs mineurs et des désordres neuropsychiques; HELMUT le signale responsable de nausées dans 90 % des cas; sa prescription par voie veineuse nécessite sa dilution dans du sérum glucosé isotonique aux doses de 250 mg par jour pour l'adulte (AMIEL).

D — Les antimitotiques

extraits des micro-organismes ou des végétaux :

1 — Parmi les antimitotiques fungiques

a) *La Mitomycine C* n'a donné à HIBINO que des améliorations très discrètes à l'inverse de KENIS, STRYCKMANS et LEBRUN qui, pour une posologie de 10 mg intra-veineux tous les deux jours, on noté des réponses objectives dans 26 % des cas. La dose totale n'excède guère les 100 mg et outre une possible alopecie modérée, la toxicité est surtout hématologique et particulièrement plaquettaire.

b) *Quant à l'Actinomycine C ou D*, sa tolérance très médiocre comme une efficacité douteuse en limite l'emploi.

2 — *Les antimitotiques végétaux* ne sont guère employés qu'en association avec d'autres thérapeutiques.

a) *La vincaléucoblastine* dans la polychimiothérapie, s'administre à la dose de 5 à 10 mg par voie intraveineuse une fois par semaine. MAC FARLANE avait signalé des régressions notables d'images radiologiques sous le seul effet du Velbé, mais après plusieurs mois de traitement.

b) *La podophylline (SPI)* a été utilisée plus récemment en Italie par TANSINI, ZACCO, GANDINI et CORSINI avec quelques succès dans le cancer bronchique, c'est un produit dont la diffusion à la moëlle osseuse est limitée, ce qui minimise le risque leucopéniant; sa tolérance est bonne et son utilisation peut être intra-veineuse pendant le traitement d'attaque sous forme de perfusion de 400 mg à 1 gramme de produit dilué dans du sérum glucosé isotonique. Au bout d'une semaine, la posologie peut être réduite de moitié jusqu'à une dose totale de 10 à 20 grammes. Les auteurs signalent son intérêt dans le traitement prophylactique des métastases post-opératoires et en association avec les alkylants qu'il potentialise (Trénimon ou Endoxan).

c) *Le thiocolciran*, enfin, utilisé par MOLINA et ses Collaborateurs, en association avec la cyclophosphamide, a fait preuve d'une certaine efficacité sur la prolongation de la survie d'une série de cancers épidermoïdes.

CONCLUSION

Ainsi, au terme de cette revue des différents antimitotiques qui se sont révélés avoir quelque action dans le traitement du cancer bronchique par voie générale, il importe de retenir particulièrement ceux du groupe des alkylants : les moutardes azotées, Caryolysine et Endoxan, les éthylènes-imines, E 39 et Trenimon.

Pour tous les produits actifs, une certaine amélioration de l'état clinique peut être espérée dans la moitié des cas, par contre la régression radiologique est plus rare. Les cancers anaplasiques à petites cellules se révèlent les plus sensibles à ces agents, comme le confirment les publications de nombreux auteurs (GILBERT-DREYFUS, TRUHAUT et BOIRON, GERHARTZ, ADELBERGER, GERNEZ-RIEUX). Mais pourtant rares sont, semble-t-il, les réelles prolongations des durées de survie. D'ailleurs, il ressort des travaux de l'école Lilloise et de l'école de Nancy (Thèse de VAILLANT) que la monochimiothérapie isolée dans le cancer bronchique inopérable a un effet à long terme certainement plus nocif qu'utile : si les résultats à court terme paraissent parfois, mais non toujours, satisfaisants, les données statistiques prouvent de façon irréfutable que la durée de survie de tels cancéreux est inférieure à celle des cancéreux pouvant bénéficier d'une physiothérapie seule ou combinée à une monochimiothérapie; il faut certainement voir dans les bouleversements d'ordre immunologiques, causés par cette chimiothérapie, une explication à ce phénomène apparemment paradoxal : la baisse des défenses immunitaires favorisant alors l'éclosion métastatique. Pour peu qu'existe une résistance primaire des cellules néoplasiques à l'antimitotique utilisé ou qu'une résistance secondaire apparaisse rapidement, on conçoit que la monochimiothérapie isolée soit plus souvent responsable de désastres que de véritables succès.

CLASSIFICATION DES ANTIMITOTIQUES LES PLUS UTILISÉS

(Les drogues actives dans le cancer bronchique primitif
sont soulignées)

SUBSTANCES D'ACTIVITÉ PERMITOSIQUE

ALKYLANTS	ANTIMETABOLITES	ACTION MAL CONNUE
BETA CHLORETHYLAMINES <u>Caryolysine</u> Nitromin Degranol Cyclophosphamide Sarcolysine Melphalan Dopan <u>Chloraminophène</u> <u>R. A. 2</u> R. 49 ETHYLENES-IMINES T. E. M. T. E. P. A. Thio-T. E. P. A. E.39 (retiré du commerce) A. 139 Trénimon (non commercialisé) CIBA 17 737 CIBA 19 236 ESTERS SULFONIQUES <u>Misulban</u> <u>Mannitol-Myléran</u> EPOXYDES	1) ANTIFOLIQUES <u>Améthoptérine</u> <u>Aminoptérine</u> Dichloroaméthoptérine 2) ANTIPURINES <u>Purinéthol</u> <u>Thioguanine</u> Diamino-2-6-purine Azan 3) ANTIPYREMIDINES 5 <u>Fluoro-Uracile</u> 5 <u>Fluoro-Desoxyuridine</u> 5 <u>Bromo-Desoxy-uridine</u> 5 <u>Iodo-Desoxy-uridine</u> 6 <u>Azaauracil-riboside</u> 4) ANTI-ACIDES AMINES Azasérine D. O. N.	1) URETHANE 2) DIAMININES 3) O. P. D. D. D. 4) NITROFURANTINE 5) GUANYL-HYDRAZONE 6) <u>METHYL-HYDRAZINE</u> 7) DIBROMO-MANNITOL

SUBSTANCES D'ACTIVITÉ PERMITOSIQUE

VÉGÉTALES	FUNGIQUES
PODOPHYLLINE <u>S. P. I.</u> COLCHICINE <u>Démécolcine</u> <u>Thiocolciran</u> <u>VINCALEUCOBLASTINE</u> VINCRISTINE	1) ACTINOMYCINE C 7) DAUNOMYCINE 2) ACTINOMYCINE D 8) RAROMYCINE 3) <u>MITOMYCINE C</u> 9) ACTIDIONE 4) CARZINOPHYLLINE 10) STREPTOVITACINE 5) PUROMYCINE 6) SARCOMYCINE

CHAPITRE IV

Modes d'application de la chimiothérapie

A — Locale

B — Générale

C — Association à la radiothérapie et à la chirurgie

A — ADMINISTRATION LOCALE DES ANTIMITOTIQUES

Dès que la chimiothérapie prit son essor, les cliniciens songèrent à l'employer directement au contact des cellules néoplasiques dans le but d'augmenter la concentration des drogues à leur niveau et d'en réduire les phénomènes secondaires dus à leur toxicité. De plus, de nombreux produits sont instables, s'hydrolysent rapidement et disparaissent rapidement du sang périphérique après injection intra-veineuse. C'est dans cet esprit qu'ont été synthétisées de nouvelles moutardes à l'azote dans lesquelles le radical actif a été accroché à une molécule de transport donnant un produit plus stable, qui se libère avec électivité au niveau des cellules cancéreuses (Phényl alanine moutarde, Endoxan, moutarde au mannitol). Les comparaisons entre l'activité des antimitotiques et celle des isotopes (comme l'or radioactif) ne montrent pas de différences notables : ce qui fait préférer les cytostatiques (BONTEMPS 1956). Différentes techniques ont été progressivement mises au point.

1 — L'INJECTION INTRA-PLEURALE

Elle fut préconisée par KARNOFSKY dès 1948. Mais les premiers travaux statistiques débutèrent avec WEISBERGER en 1955, qui obtint grâce à la caryolysine, 18 améliorations sur 30 épanchements néoplasiques. Puis TAYLOR, MARLAND, FULLERTON, ENNUYER et HELARY rapportèrent des résultats analogues.

La technique employée consistait à pratiquer trois injections hebdomadaires intra-pleurales sans évacuation préalable de l'épanchement. Actuellement, tous les auteurs sont d'avis d'introduire le produit cytostatique après une évacuation pleurale aussi complète que possible et de renouveler cette évacuation 24 heures après l'injection.

On peut employer la caryolysine (10 à 30 mg) qui est le plus souvent bien tolérée. L'Endoxan n'est plus utilisé car il s'est révélé dénué d'activité; le Trénimon donnerait aux doses de 50 à 100 gammas des bons résultats (RAVINA), l'E 39, préconisé par DESTREE, fut employé par GERNEZ-RIEUX et VOISIN avec une meilleure tolérance que la Caryolysine mais moins d'améliorations. BATEMAN utilisa le Thiotépa à raison de 20 mg ou plus par injection et obtint ainsi 26 assèchements pleuraux sur 36 cas. Enfin, le Dégranol est le dernier produit à avoir été utilisé : il se fait à la dose de 100 à 200 mg deux fois par semaine et est responsable de résultats satisfaisants. Dans l'ensemble, on obtient l'assèchement dans 50 à 60 % des cas souvent au prix d'une symphyse pleurale résiduelle avec pachy-pleurite,

Mais quel que soit le produit employé, l'amélioration est toujours transitoire et n'excède que rarement deux à trois mois.

TAYLOR, en 1962, proposait de remplacer ces injections intra-pleurales par des instillations réalisées à l'aide d'un petit cathéter laissé en place dans la cavité pleurale.

2 — LES INJECTIONS INTRA-TUMORALES

Elles ne sont pas d'une pratique courante. La causticité des solvants de ces agents en limite l'emploi de même que les risques de surinfection. Elles peuvent se faire par ponctions transpariétales en cas de volumineuses tumeurs, ou par voie trans-bronchique. C'est ainsi qu'ALPHONSO a pu utiliser l'E 39 au rythme de trois injections par semaine en association au traitement général sans résultat probant dans 18 cas.

3 — LES INJECTIONS VASCULAIRES ARTÉRIELLES

Les injections dans l'artère pulmonaire irrigant le territoire où s'est développée la tumeur, sont utilisées relativement souvent dans le but de réaliser une très forte concentration au sein de la tumeur. Les premiers essais sont dus à KLOOP en 1950, et à BIERMAN, qui ne réalisèrent que des administrations intermittentes. Mais les résultats n'étaient pas satisfaisants et l'agent cytostatique repassait rapidement dans la circulation systémique. Il serait d'ailleurs beaucoup plus logique d'injecter l'antimitotique non pas dans l'artère pulmonaire (vascularisation fonctionnelle) mais dans l'artère bronchique (vascularisation systémique).

En effet, les travaux récents (DELARUE, OUDET) ont montré l'exclusion de la tumeur du système fonctionnel pulmonaire et sa revascularisation par le système des artères bronchiques.

Le principe d'injections discontinues fut appliqué en 1958 par DAVIS dans le traitement de métastases cérébrales du cancer bronchique. Les malades qui étaient initialement tous dans le coma, reprirent conscience peu à peu dans les quatre à six heures qui suivirent l'injection, et ils avaient une activité normale au bout de six jours. Ces rémissions, obtenues par le Thiotépa furent maintenues pendant plus de six mois grâce à la répétition des injections, toutes les 7 à 9 semaines, de 40 mg du produit.

En 1957, CREECH et KREMENTZ puis STEHLIN en 1958, utilisèrent la technique de l'irrigation sous circuit extra-corporel; mais les suites estimées par l'emploi d'hématies marquées au chrome 51, d'albumines marquées à l'iode, ou de colorants vitaux comme le bleu

Evans ou le rouge Congo, ne peuvent toutes être estimées; elles se chiffrent aux environs de 60 à 80 % en une heure, ce qui réduit l'intérêt pratique de cette méthode et d'autant plus que des complications locales liées à la tolérance tissulaire ne sont pas rares (œdème progressif, thrombose des veines cathétérisées, spasme artériel en fin de perfusion).

La perfusion intra-artérielle continue a vu le jour avec SULLIVAN en 1959. Cette technique nécessite la mise en place d'un cathéter dans l'artère pulmonaire dont la fixation doit être sûre, rendant les déplacements impossibles. Un soluté salin isotonique est perfusé de façon continue même si l'injection de la drogue est, elle intermittente. Il est indiqué d'utiliser un antimétabolite qui possède un antidote spécifique permettant ainsi de protéger le reste de l'organisme (Amethoptérine à la dose de 25 à 50 mg par jour et acide folinique : 6 à 9 mg par jour en intra-musculaire).

Sur ce principe, MENDEZ et Collaborateurs, pratiquant un cathétérisme droit ont pu instiller 10 à 14 jours de suite des antimitotiques, mais l'importance de la concentration obtenue fut à l'origine de violentes réactions pulmonaires avec apparition d'opacités parenchymateuses par hémorragies et pneumonie chimique. RHEINLANDER proposa des perfusions de la moitié supérieure du corps avec des moutardes nitrogénées injectées dans une veine au pli du coude; leur stagnation dans les vaisseaux thoraciques était assurée par un cathéter muni d'un ballonnet gonflable introduit dans une fémorale et bloqué dans l'aorte au niveau du diaphragme, associé à une ceinture fortement serrée autour de la taille et à un serre-tête pour protéger le scalp. Il obtint ainsi 11 améliorations cliniques sur 12 cas dont 3 régressions de l'image radiologique.

Il ne convient donc de retenir de ces administrations locales d'agents cytostatiques que l'injection intra-pleurale souvent bénéfique et de réalisation aisée; les injections intra-tumorales, de technique plus délicate, ne donnent guère de résultats appréciables; enfin, les injections dans la petite circulation sont fortement limitées par une mauvaise tolérance et une réalisation compliquée sinon dangereuse et ne reposent pas sur des bases anatomiques valables.

B — ADMINISTRATION DES ANTIMITOTIQUES PAR VOIE GÉNÉRALE

On peut concevoir la chimiothérapie par voie générale de plusieurs façons : tout d'abord selon la voie d'administration; celle-ci est le plus souvent orale ou intra-veineuse; en effet, les injections lymphatiques tentées à la suite d'ARIEL et Collaborateurs restent du domaine de l'exception. Ensuite, selon le temps : les cures peuvent être courtes, longues, discontinues ou non; enfin, il ne peut être fait usage que d'un seul antimitotique ou au contraire de plusieurs. Nous envisagerons ce chapitre selon deux rubriques : la monochimiothérapie et la polychimiothérapie.

1 — LA MONOCHIMIOTHÉRAPIE

C'est la méthode employée classiquement, sur laquelle nous n'insisterons pas. Elle consiste à utiliser une drogue dont l'effet antimitotique est reconnu dans le cancer bronchique et vise à obtenir une rémission lors d'une période évolutive. L'administration du produit peut être suspendue quand l'effet recherché est obtenu, lorsque l'on constate une résistance ou que des manifestations de toxicité ou d'intolérance apparaissent. On reprend les cures soit lors d'une reprise évolutive de l'affection, soit au bout d'un temps déterminé à l'avance; avec le même cytostatique ou par une autre drogue qui n'ait pas de résistance croisée avec la première.

A l'opposé de ce traitement discontinu, les cures peuvent être dites longues ou d'entretien. Elles se proposent de compléter l'effet d'une cure courte, de prévenir une récurrence ou l'apparition de métastases.

En général, la tolérance de l'organisme vis-à-vis de cette méthode thérapeutique est bonne; il est facile de surveiller l'apparition d'une toxicité hématologique ou de la freiner par la corticothérapie, les vitamines du groupe B, les acides nucléiques ou les transfusions sanguines. Mais son efficacité est très discutée par les auteurs :

D'une part, certains affirment qu'il est nécessaire d'atteindre rapidement par de fortes doses la toxicité médullaire, gage d'un certain effet cytolytique (MATHÉ et Coll.). D'autres, par contre, préconisent une posologie faible mais prolongée s'appuyant sur le fait qu'aucune prolongation de la survie ne pouvant être espérée, il suffit de chercher à obtenir une amélioration clinique subjective et objective,

2 — LA POLYCHIMIOTHÉRAPIE

C'est pour tenter d'améliorer ces résultats que l'école d'Etienne BERNARD avec ISRAEL, REBOUL, WEIL, associèrent plusieurs antimétabolites de façon simultanée, continue, et prolongée dans des cancers bronchiques primitifs ou secondaires inopérables.

Diverses tentatives avaient eu lieu auparavant, mais les associations ne dépassaient pas deux antimétabolites : KENIS, en 1963, associait le 5 F. U. à l'Endoxan; BRULÉ associait le 5 F. U. au Degranol ou à une hydrazine, mais les résultats n'étaient pas plus satisfaisants qu'en monochimiothérapie, ce qui n'est pas pour étonner maintenant que l'on sait le 5 F. U. inactif. TANSINI utilisait la Podophylène et un alkylant du type Trenimon ou Endoxan et avait pu noter une bonne tolérance et une potentialisation des deux produits l'un par l'autre, ce qui permettait d'abaisser les doses et d'obtenir des résultats satisfaisants.

ISRAEL et Collaborateurs commencèrent, à la suite des travaux publiés par LI à propos du traitement du cancer du testicule, par une triple association qui s'augmenta rapidement d'un agent supplémentaire.

Traitant des malades, au-dessus des thérapeutiques habituelles, c'est-à-dire porteurs de métastases multiples, d'extension loco-régionale importante ou dans un état général déplorable, ils ont pu obtenir des résultats encourageants tant sur le plan clinique que radiologique ou même endoscopique, et une légère amélioration des taux de survie.

La méthode de traitement comporte un traitement d'attaque le plus long possible suivi d'un traitement d'entretien.

a) *Le traitement d'attaque :*

Les cytostatiques préconisés étaient les suivants :

- Méthotrexate : 5 à 10 mg par jour per os (2 à 4 comprimés).
- Caryolysine . 2 à 4 mg 3 fois par semaine en intra-veineux.
- Velbé : 5 mg par semaine en intra-veineux.
- E 39 : 10 mg 3 fois par semaine en intra-veineux.

Ces trois derniers produits étant injectés dans la tubulure préalablement clampée d'une perfusion contenant 250 ml de sérum physiologique.

Actuellement, ISRAEL et Collaborateurs ont augmenté encore le nombre des cytostatiques utilisés simultanément : ils prescrivent pendant un à quatre mois suivant la tolérance des malades six à sept cytostatiques de familles différentes mais qui ont fait preuve d'une

certaine efficacité (qui ne dépasse guère pour chacun d'eux 5 à 25 % des cellules tumorales) :

Caryolysine :	2 mg par voie intra-veineuse	3 fois par semaine
E 39 :	10 mg par voie intra-veineuse	3 fois par semaine
Velbé :	5 mg par voie veineuse	1 fois par semaine
5 278 RP :	200 gammas	1 fois par semaine
Méthotrexate :	10 mg par jour en intra-musculaire	
Purinethol :	50 mg par jour et per os	
Natulan :	100 mg par jour et per os.	

En fait, cette « formule » est susceptible de posséder quelques variantes; l'E 39 ayant été récemment retiré du commerce, la formule la plus couramment utilisée reste la suivante :

Caryolysine :	2 mg 3 fois par semaine
Endoxan :	200 mg 2 fois par semaine
Velbé :	5 mg 1 fois par semaine
Méthotrexate :	2,5 mg per os par jour
Purinethol :	25 mg per os par jour
Natulan :	50 à 100 mg per os par jour
5 F. U. :	500 mg 1 fois par semaine

Une surveillance de la numération-formule s'impose trois fois par semaine, ce qui conditionne un arrêt des traitements pour un chiffre de leucocyte inférieur à 2.000 et une reprise dès que celui-ci a rejoint 4.000.

b) *Le traitement d'entretien* : traitement ambulatoire, et per os le plus possible, il n'est instauré que lorsque les perfusions deviennent difficiles, et la tolérance médullaire limitée. Il comporte l'administration de trois à quatre antimitotiques à doses filées :

— Méthotrexate (2,5 mg), Purinéthol (50 mg), Natulan (100 mg), Endoxan (200 mg 2 fois par semaine). Natulan et Purinéthol pouvant être remplacés par le Velbé (5 mg par semaine).

Une telle chimiothérapie intensive peut être source de nombreux incidents ou même accidents que nous étudierons à propos de notre série de malades, mais apporte indiscutablement des rémissions et des survies notables, ce qui mérite de poursuivre les travaux en vue de mieux codifier cette thérapeutique et d'en dégager les véritables indications.

C — LES TRAITEMENTS COMBINÉS

Pour tenter d'améliorer les résultats que pouvaient obtenir la radiothérapie et la chirurgie d'exérèse, il était séduisant d'y ajouter le traitement cytostatique. De telles associations ont été expérimentées depuis déjà de nombreuses années.

1 — ASSOCIATION RADIOTHÉRAPIE-CHIMIOTHÉRAPIE

ROSWIT et KAPLAN, en 1951, utilisèrent les moutardes azotées, de même que HUGUES, en 1955, puis ALEXANDER, en 1962. DESTREE essaya le 6 370 R.P. tandis que de nombreux autres auteurs se penchaient sur l'association avec le 5 F. U. (GOLLIN et Coll. 1962, WILLET, FOYE, ROTH, HALL en 1961...). TANSINI préconisa l'association avec le Trénumon (1966). Leurs conclusions se rejoignent sur le fait que cette combinaison radio-chimiothérapique permet d'améliorer les résultats de la radiothérapie tout en diminuant les doses et en augmentant la tolérance. HUGUES note la supériorité de cette méthode sur la monochimiothérapie; ROSWIT trouve son indication spécialement dans les obstructions de la veine cave supérieure en faisant suivre la chimiothérapie de l'irradiation; ALEXANDER, comparant les résultats de cette combinaison thérapeutique avec ceux obtenus par la radiothérapie seule, conclut à des améliorations subjectives et à des régressions de l'image tumorale plus fréquentes lors de l'association.

Sur le plan technique radiothérapique, si l'on distingue toujours les méthodes conventionnelles des radiations à haute énergie, il faut cependant signaler que la majorité des auteurs n'emploient plus que ces dernières. Il s'agit soit de la bombe au Caesium 137 qui fournit un rayonnement Gamma de 0,663 Mev, soit de la bombe au cobalt qui fournit un rayonnement Gamma de 1,17 et 1,33 Mev. On utilise deux ou mieux trois champs d'irradiation : l'un antérieur, l'autre postérieur, le troisième latéral. Le débit moyen d'irradiation se situe entre 15 et 20 rads/min. Les doses journalières sont ainsi de 150 rads et les cures de 3.000 à 4.000 rads/tumeur.

L'antimitotique qui semble avoir donné les meilleurs résultats, est le 5 F. U. L'Endoxan, en effet, n'a donné entre les mains de BRULÉ, à la dose de 6 g, que peu de conclusions favorables supérieures à l'une ou l'autre des méthodes employées séparément; c'est la même idée qui ressort de la lecture des résultats d'ISRAEL ou de ceux de GOLLIN et Coll. Mais ces derniers obtiennent une augmentation de la survie moyenne de deux mois avec le 5 F. U. Des travaux de notre

Maître, le Professeur LAMY, il ressort une très nette supériorité de l'association 5 F.U.-cobalthérapie dans les cancers anaplasiques par rapport à la cobalthérapie employée seule, pour les résultats incomplets.

Mais il est d'autres associations dont l'expérimentation animale a montré l'intérêt, qui apporteront peut-être, en clinique humaine, des résultats plus favorables : c'est ainsi que GIRARD, OTH, ROBERT et BURG ont démontré l'existence d'une action synergique avec les rayons X sur les tumeurs solides de la souris CH_3 , pour le Velbé et l'éthylhydrazide de l'acide podophyllinique, particulièrement lorsque ces produits sont administrés avant les radiations.

2 — ASSOCIATION CHIRURGIE-ANTIMITOTIQUES

C'est la seule méthode qui puisse actuellement augmenter le nombre des guérisons; mais les travaux statistiques sont peu nombreux. Elle peut se concevoir dans un but curatif en administrant E 39, Endoxan ou Caryolysine immédiatement en post-opératoire : ADELBERGER et WORN, sur 855 cancers bronchiques traités les uns par résection isolée, et les autres par l'association résection-E 39, trouvent 48 % de survie à un an en cas d'association, contre 28 % dans l'autre groupe. SALZER, avec le cyclophosphamide, obtient 32 % de survies à 3 ans contre 25 % en cas d'exérèse isolée. Les auteurs interprètent ces résultats en estimant que l'antimitotique diminue le risque de dissémination et de greffe des cellules néoplasiques à l'occasion de l'acte opératoire et soulignent la nécessité de fortes doses (SCHUMACHER, GEISLER, LANGE et KRAHE à propos du Trénimon), DOMAGK et GRECO se font les défenseurs de cette théorie confirmée par l'expérimentation animale (W.-H. COLE).

DEUXIÈME PARTIE

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Chapitre I :

Choix des malades

Chapitre II :

Mode de travail

Chapitre III :

Surveillance du traitement

Chapitre IV :

Résultats et Commentaires

Chapitre V :

Comparaison avec les autres méthodes de traitement

Conclusion

CHAPITRE I

Choix des malades

A — Contre-indications à l'exérèse

B — Contre-indications à la cobaltothérapie

A — CONTRE-INDICATIONS CHIRURGICALES

Ces observations sont au nombre de cinquante, elles sont issues dans leur grande majorité de la clinique Pneumo-Phtisiologique de Nancy et ne concernent que des malades du sexe masculin. Certaines d'entre elles sont des observations personnelles de Messieurs les Professeurs LAMY et ANTHOINE que nous remercions d'avoir bien voulu nous permettre de consulter.

Il existe ainsi trente-deux observations de cancers bronchiques anaplasiques ou épidermoïdes peu différenciés évoluant sous le masque de cancers bronchiques anaplasiques à petites cellules; dix observations de cancers bronchiques épidermoïdes et sept observations d'adénocarcinomes bronchiques primitifs ou secondaires sans que ceux-ci aient pu faire la preuve de leur origine éventuelle; enfin, un réticulo-sarcome dyctiocyttaire — observation que nous avons utilisée dans l'étude de la tolérance au traitement.

Les premières mises en œuvre de traitement par polychimiothérapie antimitotique de ces cancers bronchiques remontent à novembre 1965; quant à la plus récente, elle date de juin 1967.

Nous avons dû laisser de côté quelques-unes d'entre elles qui étaient ininterprétables, soit que les malades soient décédés trop rapidement, soit que nous ayons perdu de vue les malades.

CHOIX DES MALADES

Dans cette étude, il ne s'agit que de cancers bronchiques histologiquement vérifiés; la motivation de la polychimiothérapie réside essentiellement dans l'existence de contre-indications chirurgicales et physiothérapiques que nous allons étudier. C'est dire déjà l'état précaire de ces malades, âgés, cachectiques, porteurs d'une ou plusieurs métastases, ou d'extension de voisinage vérifiées — tous facteurs de très mauvais pronostic à courte échéance.

A — CONTRE-INDICATIONS CHIRURGICALES

Il est classique de les distinguer en contre-indications absolues et en contre-indications relatives.

I — ABSOLUES

1) Les métastases

Elles apparaissent comme assez fréquentes lors du premier examen des malades et ont été dans un certain nombre de cas le moyen de diagnostic. La localisation ganglionnaire superficielle reste la plus fréquente. Nous la retrouvons dans plus de la moitié des cas dont neuf fois prouvée histologiquement par biopsie sus-claviculaire.

Puis viennent les métastases osseuses, particulièrement vertébrales et costales, les métastases hépatiques, révélées par un gros foie marronné, lors d'une scintigraphie hépatique, ou d'une ponction biopsie de foie; les métastases cérébrales, manifestées cliniquement et à l'électro-encéphalogramme; les métastases médullaires (4 cas) ou réactions érythro-plasmocytaires (11 cas). Dans une de nos observations, ce fut par la biopsie de métastases sous-cutanées multiples que fut établi le diagnostic.

2) L'extension loco-régionale

a — *ganglionnaire médiastinale* — Se retrouve radiologiquement presque aussi fréquemment que l'extension métastatique ganglionnaire superficielle (24 cas). Une médiastinobiopsie après médiastinoscopie selon la méthode de CARLENS a pu fournir ainsi le diagnostic dans trois cas alors que tous les autres examens étaient restés négatifs.

b — *l'envahissement de la veine cave supérieure* — Il figure d'emblée dans 21 % de nos observations sous forme d'un syndrome de compression médiastinale.

c — *l'extension pleurale* — Il peut s'agir d'épanchement séro-fibrineux ou séro-hématique. Dans les deux cas, mais beaucoup plus souvent devant un liquide hémorragique, une étude anatomo-pathologique a été pratiquée, soit par analyse cytologique du liquide pleural, soit par ponction biopsie à l'aiguille d'ABRAMS. Nous relevons 21 cas d'épanchements pleuraux dont quatre montrant l'existence de cellules néoplasiques (soit dans 8,5 %).

d — *l'atteinte œsophagienne* — Nous trouvons quatre cas parmi nos observations qui présentaient à l'entrée une dysphagie et des signes radiologiques de sténose œsophagienne. Bien que les biopsies sous endoscopie se soient révélées simplement de type inflammatoire dans trois cas, il y avait lieu de penser que la muqueuse était envahie. Quoi qu'il en soit, qu'il s'agisse d'une infiltration ou d'une compression par adénopathie néoplasique, cette atteinte constitue une contre-indication formelle à toute intervention à visée curatrice.

e — *l'atteinte cardiaque* — fut manifestée chez un malade par une symptomatologie clinique et électrocardiographique de péricardite.

f — *la paralysie récurrentielle* — est trouvée bien plus fréquemment du côté gauche que du côté droit pour des raisons anatomiques évidentes; elle figure dans 21 % de nos observations (10 cas), constituant le premier élément clinique dans 9 d'entre elles. Sa persistance malgré un traitement anti-inflammatoire et anti-infectieux banal signe l'étiologie néoplasique — d'autant que peut s'y associer une paralysie phrénique homo-latérale, ce qui réalise le syndrome phrénico-récurrentiel.

g — *la paralysie phrénique*, soupçonnée par la radiographie, l'absence de mobilité diaphragmatique fut mise en évidence à la radioscopie dans 7 observations.

h — *la paralysie du sympathique cervical* — constituant le syndrome de Claude-Bernard HÖRNER qui se manifeste au complet par une énophtalmie, un myosis et un rétrécissement de la fente palpébrale, fut trouvée dans le cadre d'un syndrome de PANCOAST et TOBIAS inaugural.

i — enfin, il faut citer un cancer bronchique bilatéral simultané : épidermoïde à droite et anaplasique à gauche et une observation qui présentait une métastase bronchique controlatérale.

II — RELATIVES

1) L'aspect histologique

Il est classique d'opposer les cancers épidermoïdes différenciés et les adénocarcinomes, essentiellement chirurgicaux aux carcinomes bronchiques anaplasiques auxquels sont réservés radiothérapie et chimiothérapie. Pourtant, il est logique de donner sa chance chirurgicale au malade porteur d'un anaplasique qui se présente sous forme d'une masse ronde ou dense périphérique, ce qui n'était le cas d'aucun de nos malades.

2) **L'extension à la caréna ou à la trachée** n'est pas considérée par certains chirurgiens comme une contre-indication absolue et ils tentent de pratiquer une anastomose trachéo-bronchique. Pour nous, elle figure dans seize de nos observations.

3) **La fonction respiratoire et l'état cardio-vasculaire** représentent des éléments importants du bilan des malades : 23 de nos observations montrent l'existence d'antécédents pneumoconiotiques, bronchitiques, de terrain athéromateux ou d'infarctus myocardiques récents qui sont autant de facteurs aggravant le risque opératoire.

4) **L'appréciation de l'âge physiologique du malade** et de ses tares rénales, hépatiques et neurologiques intervient aussi, bien évidemment : 11 de nos cas dépassent 65 ans, 4 étaient porteurs d'un diabète, 3 étaient cachectiques.

TABLEAU DES CONTRE-INDICATIONS

	Anaplasiques	Epidermoïdes et Adéno- carcinomes	Total
Masses tumorales de diamètre dépassant 6 cm	46,8 %	60 %	51 %
Troubles hémorragiques	28,1 %	33,3 %	29,7 %
Extension œsophagienne	6,2 %	13,3 %	8,5 %
Métastase médullaire	9,3 %	6,6 %	8,5 %
Réaction médullaire	25 %	26,6 %	25,5 %
Métastases foie/os	34,3 %	26,6 %	31,9 %
Syndrome neurologique	12,5 %	—	—
Envahissement pariétal	—	6,6 %	—
Adénopathies médiastinales	59,3 %	33,3 %	51 %
Adénopathie superficielles	62,5 %	53,3 %	59 %
Extension trachée-caréna	31,2 %	40 %	34 %
Extension myo-péricardique	3,1 %	—	—
Paralysie phrénique	15,6 %	13,3 %	14,8 %
Paralysie récurrentielle	15,6 %	33,3 %	21,2 %
Epanchement pleural	40,6 %	53,3 %	44,6 %
Compression médiastinale	25 %	20 %	23,4 %
Troubles cardio-vasculaires	43,7 %	46,6 %	44,6 %
Age supérieur à 65 ans	25 %	20 %	23,4 %
Nombre moyen par malade	5 (4,9)	5 (4,8)	

B — CONTRE-INDICATIONS AU TRAITEMENT COBALTOThÉRAPIQUE

D'ordre local ou général, elles se retrouvent aussi assez fréquemment dans nos observations, se recoupant d'ailleurs parfois avec des contre-indications au traitement chirurgical.

I — D'ORDRE LOCAL

a) Volume tumoral

C'est tout d'abord l'importance de la masse tumorale qui fait surseoir à la physiothérapie. En effet, l'irradiation provoquant une fonte tumorale, il est logique d'éviter les dangers d'une nécrose centro-tumorale extensive avec les risques d'hémoptysies importantes sinon foudroyantes que peuvent entraîner les phénomènes de congestion vasculaire intra et péri-tumorale.

Nous avons retenu comme diamètre maximum de la tumeur six centimètres — chiffre adopté maintenant par la majorité des auteurs. Vingt-trois de nos observations présentaient des images tumorales de diamètre supérieur à ce chiffre soit 49 %. Neuf d'entre elles dépassaient dix centimètres.

b) Abcédation de la tumeur

Deux cas présentaient une lacune intra-tumorale aux bords épais et aux contours irréguliers; une telle abcédation représente une contre-indication formelle à la radiothérapie, pour la même raison que les masses tumorales volumineuses.

c) Troubles hémorragiques

Il en est de même des tumeurs responsables de troubles hémorragiques : quatorze de nos malades avaient eu récemment des hémoptysies et la bronchoscopie montrait chez dix d'entre eux une muqueuse qui saignait très facilement contre-indiquant la biopsie bronchique.

d) Extension œsophagienne

Si l'envahissement médiastinal n'est pas d'habitude une contre-indication au traitement physiothérapique, l'atteinte de la tunique œsophagienne que nous avons signalée dans quatre observations représente un risque trop important de fistule œso-bronchique ou œso-trachéale après irradiation pour le négliger.

e) Epanchement pleural

Pour les épanchement pleuraux que nous avons rencontrés, leur limite supérieure était trop élevée dans onze cas : outre le risque

accru d'inflammation provoquée par les rayons, cela constituait une entrave presque complète au traitement, de par leur interposition entre la tumeur et la source des radiations éventuelles. Cependant, deux malades ont pu bénéficier de la Cobaltothérapie après un assèchement pleural obtenu grâce à la polychimiothérapie par voie générale et locale.

f) Atteinte myopéricardique

L'atteinte péricardique que nous avons mentionnée dans le précédent paragraphe ne présentait pas de réaction liquidienne suffisamment importante pour constituer un écran aux radiations, mais ce malade était sujet à des troubles du rythme dus à un infarctus myocardique récent.

g) Autres contre-indications

Quant aux quatre observations de métastases médullaires, l'irradiation aurait pu provoquer une aplasie médullaire peu souhaitable.

Chez un malade, l'existence d'une tuberculose pulmonaire stabilisée depuis moins de trois ans, au niveau du lobe siège de la tumeur bronchique, prédisposait à un réveil évolutif post-radiothérapique sur un état général déjà déficient; cependant, il a pu bénéficier de la bombe au cobalt sous couvert d'une surveillance bactériologique stricte et d'un traitement tuberculostatique préventif.

Du point de vue histologique, sept de nos observations concernaient des malades porteurs d'adénocarcinomes radiorésistants. L'un d'eux ne subit de cobaltothérapie que dans un but antalgique de même que deux patients atteints de forme épidermoïde.

Pour le cas du cancer bilatéral simultané ou celui qui avait une métastase contro-latérale, l'irradiation nécessaire aurait dû être très étendue, risquant de faire encourir aux malades des complications graves du type poumon radiothérapique aigu et nécrose parenchymateuse post-radiative.

II — D'ORDRE GENERAL

Elles sont fréquentes et sont assez comparables à celles de l'exérèse, sans toutefois être aussi absolues.

Aucun des sujets dont l'âge dépassait 70 ans n'a été irradié, de même que ceux qui présentaient un état de dénutrition important ou une hyperthermie élevée.

CHAPITRE II

A — Mode de travail

B — Technique de traitement utilisée

A — MODE DE TRAVAIL

Le devenir de ces malades, au nombre de 50, qui constituent nos observations, nous est parfaitement connu. Les sujets peuvent être morts en milieu hospitalier, ils peuvent être encore vivants à l'heure actuelle, ou être décédés à domicile. Dans ce dernier cas, la date précise nous en fut toujours communiquée grâce aux soins des services de l'état civil.

Nous possédons donc ainsi une vue aussi complète que possible de l'évolution du processus néoplasique. La date du début du traitement, la nature ou les doses des différentes thérapeutiques mises en œuvre, l'exitus, sont connus exactement pour 47 cas.

Il nous est donc aisé de pouvoir comparer, à première vue, les durées de survie des malades soumis à des traitements différents ou à des associations thérapeutiques. Avant et pendant ces traitements, furent établis des bilans aussi rigoureux que possible des manifestations subjectives et objectives. Nous ne tiendrons compte cependant dans nos résultats que des modifications des lésions objectives, les autres modifications étant interprétées comme des renseignements complémentaires.

Pendant, certaines difficultés apparaissent :

Dans le calcul de la survie moyenne, la plupart des auteurs prennent comme point de départ, le premier symptôme clinique quel qu'il soit. Il nous paraîtrait plus logique, quant à nous, de compter cette survie à partir du début du traitement pour pouvoir juger de son efficacité réelle: mais ici, rentre en jeu le génie évolutif propre à chaque cancer bronchique. Nous tiendrons donc compte des deux appréciations de la survie : à partir du symptôme initial (ce qui est essentiellement de nature subjective le plus souvent) et à partir du début du traitement.

Nous nous référons de plus à la classification internationale de Genève des formes de cancers bronchiques en tenant compte des grands types histologiques de cette affection :

T₀ : Radiographie normale

T₁ : Image segmentaire

T₂ : Image lobaire

T₃ : Image pulmonaire

T₄ : Envahissement loco-régional

N— : Absence d'adénopathies médiastinales

N+ : Présence d'adénopathies médiastinales

M₀ : Absence de métastases

M_{1, 2, 3...} : Présence de métastases (en fonction de leur nombre).

Il apparaît donc que toutes les observations que nous avons utilisées concernent le plus souvent T₂ à T₄, N+ et M.

Il nous faut préciser que nous ne pourrions pas comparer nos résultats à une série témoin; nous nous reporterons pour cela aux statistiques de la littérature. Enfin, lorsque les malades sont décédés à domicile, nous ne possédons aucune précision sur la qualité de la survie pré-mortem ni l'étiologie de la mort.

I — RÉPARTITION DES MALADES

Ce paragraphe se propose d'envisager rapidement comment se situent nos malades, en particulier suivant l'âge, le siège et le type histologique de leur tumeur.

1 — Répartition suivant l'âge :

Comme il est classique, nous constatons tout d'abord la très grande fréquence du cancer bronchique entre les cinquième et septième décennies.

Moins de 50 ans : 5 (obs. 2, 3, 9, 23, 38)

De 50 à 60 ans : 17 (obs. 1, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 17, 18, 28, 29, 32, 40, 42, 44, 47, 48)

De 60 à 70 ans : 24 (obs. 4, 8, 14, 15, 16, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 30, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 41, 45, 46, 50)

Au-delà de 70 ans : 4 (obs. 7, 31, 43, 49)

2 — Répartition suivant le siège et la nature histologique :

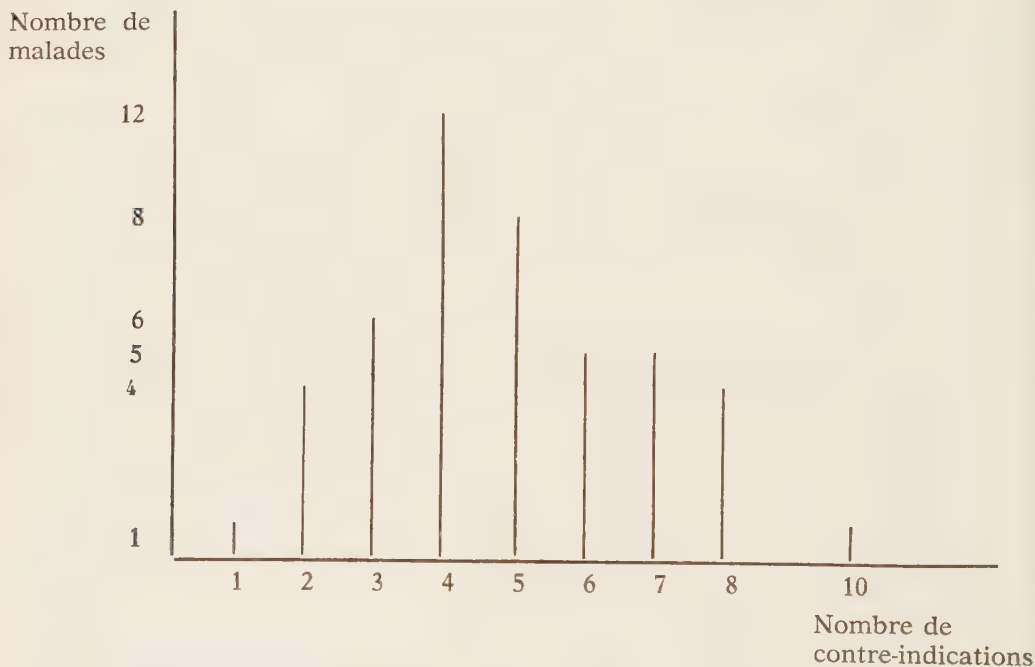
CARCINOMES	TSD	TSG	TI	LSD	LSG	LID	LIG	Total
ANAPLASIQUES								
à grandes cellules	—	—	—	—	—	1	—	1
à petites cellules	4	5	4	5	5	3	3	29
à t. petites cellules	1	—	—	1	—	—	—	2
								32
EPIDERMOIDES								
différenciés nature	1	—	1	—	—	—	—	2
différenciés immatures	—	2	2	2	—	—	—	6
peu différenciés	—	1	—	—	2	—	1	4
								12
ADENO-CARCINOMES	1	—	1	1	2	—	2	7
TOTAL	7	8	8	9	9	4	6	51

Le chiffre total obtenu tient compte d'une part du cancer bilatéral et simultané (de type histologique différent) et d'autre part de la localisation endobronchique de la métastase d'un épidermoïde.

Il convient de remarquer la prédominance des cancers anaplasiques et du siège fréquent de la tumeur au niveau des troncs souches (15 cas) et des bronches lobaires supérieures (18 cas), ce qui explique que nous ayons observé d'emblée, rappelons-le, dans seize cas un envahissement de la caréna ou de la trachée,

3 — Répartition suivant la symptomatologie clinique et radiologique :

Nous ne nous attarderons pas dans le détail des symptomatologies que nous avons rencontrées : on peut aisément s'en faire une idée à la lecture du tableau des contre-indications à l'exérèse et à la radiothérapie. Signalons cependant que le nombre de celles-ci se situe entre trois et cinq contre-indications : (moyenne : 4,8).



Du point de vue radiologique, l'étude de nos observations confirme des notions classiques : la grande fréquence des formes médiastinales apparaissant comme des images polycycliques ou « en cheminée » (16 obs.) et celle du syndrome pleurésie-atélectasie (10 obs.).

II — DÉLAIS ENTRE LE PREMIER SYMPTÔME ET LE DÉBUT DU TRAITEMENT

Les délais sont essentiellement variables d'un malade à l'autre. Cette remontée dans le temps s'avère en effet toujours délicate, et sa connaissance exacte est pratiquement impossible à fixer; même dans certains cas rares où l'on dispose de documents radiographiques successifs. Il faut d'ailleurs remarquer que la date du premier symptôme ne précise pas celle du début de la tumeur (notion de cancer latent puis invasif). Aussi avons-nous retenu, pour apprécier ces délais, des faits objectifs concernant l'appareil pulmonaire tels que hémoptysies, broncho-pneumopathie rebelle au traitement symptomatique, apparition d'une dysphonie ou d'un syndrome de compression médiastinale. Comment, en effet, attribuer avec certitude au cancer, un épisode bronchitique par exemple, chez des sujets anciennement gazés, pneumoconiotiques ou bronchiteux chroniques ?

Dans notre série les chiffres extrêmes sont les suivants :

a) *Pour les anaplasiques* : de quinze jours (obs. 26) à 9 mois (obs. 5) avec une moyenne de 3 mois et demi.

b) *Pour les épidermoïdes* : de un mois (obs. 38) à 9 mois (obs. 34) avec une moyenne de 4 mois et demi.

Ces chiffres sont assez dispersés et traduisent bien la gravité du cancer bronchique qui, même vu de façon précoce, n'en était pas moins inopérable d'emblée; ce qui souligne la rapidité de l'évolution et de l'envahissement. Les cas qui ont été adressés tardivement au service avaient auparavant été traités symptomatiquement mais n'étaient pas dans un état plus grave que les autres pour autant.

III — CRITÈRES D'APPRÉCIATION DES RÉSULTATS

En matière de cancer inopérable, les résultats obtenus concernent plusieurs ordres de symptômes : il peut s'agir de l'état général, des signes cliniques et radiologiques dus à la tumeur elle-même, de ceux occasionnés sur les organes de voisinage ou par les métastases. Il est ainsi très difficile de les apprécier et de faire la part de ce qui revient en propre à la chimiothérapie ou aux traitements adjuvants : anti-inflammatoire, antibiotique ou tonique. La régression radiologi-

que peut être imputée, par exemple, à l'action sur un trouble de ventilation, de thérapeutique non spécifique. Et par contre, la permanence d'un symptôme ne traduit pas obligatoirement l'absence d'effets. Tel peut être le cas des paralysies phréniques ou récurrentielles ou des troubles engendrés par une thrombose de la veine cave supérieure qui ne sauraient s'atténuer ou disparaître. On pourrait ne se baser que sur les constatations endoscopiques mais il peut être difficile de voir en bronchoscopie des tumeurs périphériques comprimant le médiastin et donnant lieu à un refoulement extrinsèque ou peu favorable chez un malade amoindri ou grabataire de réitérer une telle méthode d'exploration.

En pratique, nous avons distingué trois sortes de résultats :

- a) L'amélioration clinique (y compris celle des métastases),
- b) L'amélioration radiologique,
- c) L'amélioration endoscopique.

Nous nous sommes surtout attachés aux résultats objectifs que nous avons répartis en bons ou moyens, complets ou incomplets, en appréciant également leur durée. Il y a donc des améliorations transitoires dont la durée ne dépasse pas un mois, et les améliorations durables que nous avons considérées comme supérieures à trois mois, nous parlerons de rémission au-delà de six mois.

Remarquons enfin que si les comparaisons des durées de survie peuvent être critiquables d'un point de vue statistique, l'étude des régressions symptomatiques ne saurait l'être puisque les régressions spontanées n'existent guère en matière de cancer bronchique (FAUVET...).

B — TECHNIQUE DE TRAITEMENT UTILISÉE

I — LE TRAITEMENT D'ATTAQUE

Depuis novembre 1965, nous nous sommes tenus le plus souvent au nombre de quatre antimitotiques utilisés de façon continue et simultanée. Leur mode d'administration a quelque peu varié depuis et cela partage d'ailleurs nos observations de carcinomes anaplasiques en deux séries égales. C'est à la suite de l'étude de la tolérance à ces drogues que nous avons été amenés à diminuer les doses journalières,

Nous avons ainsi utilisé au cours du traitement d'attaque :

- a) Dans les anaplasiques : Caryolysine, Velbé, Endoxan, Méthotrexate;
- b) Dans les épidermoïdes : Caryolysine, Velbé, Endoxan, Méthotrexate en remplaçant parfois l'un d'eux par Thiotépa, Natulan ou Purinéthol;
- c) Dans les adénocarcinomes : Natulan, Thiotépa, 5 F. U., ou moins souvent Caryolysine, Velbé, Endoxan;
- d) Par voie locale (intra-pleurale) : le Dégranol.

1 — Technique des perfusions :

Les drogues antimitotiques dont l'administration se fait par voie intra-veineuse furent injectées lentement, dans la tubulure préalablement clampée en amont d'une perfusion de 250 ml de sérum glucosé isotonique dans lequel sont dilués atropiniques, anticoagulants, certains toniques ou corticoïdes.

2 — Modalités du traitement :

Les posologies respectives des produits sont les suivantes :

Dans la première série de malades :

Caryolysine : 2 à 4 mg en intra-veineux, un jour sur deux.

Endoxan : 400 mg en intra-veineux trois fois par semaine.

Velbé : 10 mg (un flacon) intra-veineux par semaine.

Méthotrexate : 100 mg en dix jours : 4 comprimés de 2,5 mg par jour.

Ce premier schéma adopté nous donne une moyenne de trente-cinq jours de traitement et des doses totales moyennes de 6,4 grammes d'Endoxan, de 52 mg de Caryolysine, de 26 mg de Velbé, la dose de méthotrexate étant comme nous venons de le voir, fixée à 100 mg.

Dans la deuxième série de malades :

Caryolysine : 2 mg, trois fois par semaine.

Endoxan : 1 gramme par semaine en perfusion lente.

Velbé : 5 mg (intra-veineux hebdomaire).

Méthotrexate : 2,5 mg par jour (1 comprimé).

Ce qui permettait d'administrer ces antimétabolites pendant une durée plus longue qui fut en moyenne de quarante-six jours pour des posologies atteignant les moyennes de 5,5 g d'Endoxan, de 34 mg de Caryolysine, de 32 mg de Velbé et de 111 mg de Méthotrexate.

Quant aux autres médications, le Natulan se prescrivait à 4 comprimés par jour, le Thiotépa à 10 mg par voie veineuse, deux fois par semaine, le 5 F. U. en perfusion de 500 mg tous les deux jours.

II — LE TRAITEMENT D'ENTRETIEN

Mis en œuvre lorsque la tolérance veineuse ou hématologique le nécessite ou que l'évolution radio-clinique s'avère satisfaisante, il comprend deux variantes : soit la poursuite du traitement polychimiothérapique, soit une irradiation par la bombe au Cobalt.

a) La poursuite du traitement chimiothérapique :

— Pour les anaplasiques, nous avons dans une première série administré le plus souvent l'association Endoxan (400 mg deux fois par semaine), Purinéthol (2 comprimés à 50 mg par jour) et E 39 (une injection intra-veineuse de 10 mg par semaine) mais ce dernier avant été retiré du commerce en France, nous avons eu à plusieurs reprises recours au Velbé (5 mg par semaine) et aux Méthotrexate (1 à 2 comprimés par jour). Dans notre deuxième série, nous n'avons prescrit exclusivement que Velbé, Endoxan ou Méthotrexate.

— Pour les épidermoïdes et les adénocarcinomes, il fut fait appel au 5 F. U., au Thiotépa, au Natulan ou au Purinéthol.

Une interruption thérapeutique est réalisée de temps à autre, en fonction de l'état général ou hématologique, mais tous les efforts tendent à faire reprendre le traitement dès que la tolérance le permet : certains malades n'ont eu aucune interruption du traitement pendant plus de six mois.

Nous profitons de cette méthode qu'il est relativement aisé de suivre de façon ambulatoire, pour laisser les malades regagner leur foyer.

b) La mise en œuvre de la Cobaltothérapie :

A la suite du traitement d'attaque, la disparition de certaines contre-indications nous a permis chez un malade sur sept d'entreprendre une irradiation au Cobalt 60 par cures de 3.000 à 3.300 R/T réparties en 3 semaines et utilisant deux à trois champs convergents. Ces cures peuvent être renouvelées si nécessaire, et sont toujours suivies ou accompagnées de traitement d'entretien par deux antimétabolites,

CHAPITRE III

A — Surveillance du traitement

B — Les traitements adjuvants

A — SURVEILLANCE DU TRAITEMENT TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE ET CURATIF INCIDENTS ET ACCIDENTS OBSERVÉS

La chimiothérapie dans son essence même constitue un danger pour les tissus sains de l'organisme. Parmi les conséquences néfastes de son emploi, l'atteinte de la fonction hématopoiétique est certainement la plus fréquente et la plus grave, ce qui s'explique aisément puisque l'action des drogues employées est d'autant plus nette que l'activité de division cellulaire du tissu en présence est plus intense.

Or la moëlle osseuse possède une grande activité mitotique. Cette dépression des fonctions hématopoiétiques sur lesquelles nous insisterons tout particulièrement n'est pas le seul des accidents que nous ayons observés lors de l'utilisation de la polychimiothérapie.

La surveillance du malade, au cours du traitement d'attaque, doit être constante; elle s'exerce dans quatre domaines.

1 — Recherche d'une intolérance digestive :

Il est, en effet, classique maintenant de veiller à l'apparition des troubles variés qui peuvent survenir d'un bout à l'autre du tube digestif. Il faut distinguer dans ce domaine, les manifestations immédiates, liées par exemple à l'injection de Caryolysine, qui sont très atténuées par la prescription simultanée d'atropine et de pyridoxine, et les manifestations secondaires.

Celles-ci sont dues à la toxicité particulière des cytostatiques pour les muqueuses.

L'inappétence, les sensations de plénitude gastrique, les nausées sont l'apanage de l'emploi des moutardes azotées. A un degré de plus on peut voir apparaître des vomissements rendant l'alimentation impossible, accélérant l'amaigrissement et nécessitant l'arrêt de la Caryolysine. Il semble à ce propos qu'il y ait une susceptibilité individuelle à cette drogue.

La survenue d'une glossite, d'une stomatite, d'une aphtose bucco-pharyngée plus ou moins extensive ou d'un muguet nous est apparue relativement fréquente puisque nous l'avons rencontrée dans un tiers de nos observations. L'aspect vermillon d'une langue lisse, décapillée, l'existence d'aphtes multiples, douloureux sur les régions marginales de la langue ou d'une candidose étendue peuvent obliger

à l'interruption temporaire du traitement si les soins locaux et généraux ne parviennent à en venir à bout. Nous pensons que toute fièvre qui apparaît sous traitement polychimiothérapique est fréquemment la traduction d'une candidose plus ou moins sévère. Sur le plan local, nous utilisons les bains de bouche, les attouchements au bleu de méthylène; de façon générale, il s'agit de la prescription journalière d'une polyvitaminothérapie à forte dose : (vitamine C un gramme, vitamine du groupe B : B6 un gramme, B1 un gramme, vitamine nicotinique 200 milligrammes) et l'administration d'un antibiotique fungique comme la mycostatine à raison de 4 à 8 comprimés par jour. Au sujet de ces candidoses bucco-pharyngées, signalons que pour réduire leur fréquence, nous en sommes venus à ne plus prescrire d'antibiotiques de façon systématique et qu'elles apparaissent avec prédilection dès que la leucopénie avoisine 2.000 éléments.

Des douleurs abdominales, une diarrhée, sont des phénomènes plus rares et ils semblent dus particulièrement à l'emploi du 5 F. U. Pourtant, ces diarrhées peuvent témoigner de l'existence d'une infection intestinale parfois sévère à coli, protéus et entérocoque.

2 — Les accidents vasculaires :

Ils sont également fréquents. Il peut s'agir d'accidents locaux au point d'injection : l'utilisation des alkylants, en particulier de la caryolysine, provoque fréquemment une inflammation de la paroi endo-veineuse, qui se traduit par un trajet vasculaire chaud, rouge et douloureux. De telles veinites superficielles disparaissent rapidement avec des pansements locaux alcoolisés.

Sont plus sérieux les accidents survenant par erreur de voie d'injection. Il s'agit dans ce cas encore, des alkylants : nous avons, en effet, observé une fois une nécrose extensive grave à la suite d'une injection sous-cutanée d'Endoxan et non endo-veineuse.

On conçoit, de même, les risques que pourrait avoir une injection intra-musculaire au lieu d'être intra-séreuse lors du traitement local des épanchements néoplasiques par les cytostatiques.

Signalons que nous avons assisté à trois cas de thrombophlébites profondes typiques, et à cinq cas d'embolies pulmonaires mortelles. Encore faut-il rappeler que nous ignorons si la cause de la mort des malades décédés à domicile n'est pas d'origine embolique pour certains. Aussi, pour toutes ces raisons, plaçons-nous toujours systématiquement nos malades sous anti-coagulants en l'absence de contre-indications formelles.

3 — La surveillance hématologique :

Elle est capitale. Une numération globulaire deux fois par semaine et un compte plaquettaire hebdomadaire sont indispensables. Ce

rythme, d'ailleurs, peut au besoin être accéléré.

Les manifestations cliniques dépendent évidemment du degré d'atteinte de la fonction hématopoïétique médullaire et des lignées cellulaires intéressées; la rapidité d'installation semble liée à l'importance des doses reçues et des cytostatiques utilisés. C'est ainsi que dans nos observations de cancers anaplasiques qui ont subi un traitement d'attaque à très fortes doses, nous avons vu survenir une atteinte de la lignée blanche en 15 jours à trois semaines alors que la deuxième série présente une tolérance de plus de trois semaines sinon plus d'un mois et demi.

Tous les degrés d'atteinte hématologique peuvent se voir. Mais il est cependant rare d'observer une grande aplasie médullaire. Nous n'avons eu que cinq pancytopenies lors du traitement d'attaque, et si l'on notait des signes d'anémie intenses, nous ne nous sommes trouvés que deux fois devant des troubles hémorragiques divers du type purpura, épistaxis, fragilité des muqueuses. Par contre, ces pancytopenies sont plus fréquentes au cours du traitement d'entretien (7 cas), soit que les sujets n'aient jamais récupéré un compte globulaire et plaquettaire normal depuis l'attaque, soit que les cytopénies surviennent au bout de trois à quatre mois de traitement continu. Il est à noter que le nombre d'hématies n'est descendu qu'une fois à un chiffre inférieur à trois millions et que les plaquettes se situaient entre 20.000 et 80.000. Leur pronostic n'en est pas moins sévère puisque l'évolution fut mortelle en l'espace d'un mois dans quatre cas.

Cependant, les cas d'atteinte dissociée sont les plus courants et il s'agit essentiellement de la lignée granuleuse. Nous nous efforçons de maintenir le taux des leucocytes au-dessus de 2.000 quitte à suspendre le traitement temporairement ou à espacer les doses. Il nous faut ici souligner combien l'application de ce programme peut parfois être délicate. Nous avons en effet constaté, comme ISRAEL et ses Collaborateurs, que le profil de la courbe leucocytaire est imprévisible, tantôt linéaire, tantôt très capricieuse. Il est possible que la chute du taux des leucocytes se poursuive pendant plusieurs jours après l'arrêt thérapeutique; dans d'autres cas, à l'inverse, la courbe esquisse immédiatement une remontée.

Il ne semble pas exister de facteurs étiologiques particuliers aux troubles de l'hématopoïèse hormis le risque leucopénique plus grand rencontré chez les malades porteurs de métastases hépatiques ou osseuses.

Au total, vingt-six de nos malades, soit plus de la moitié, ont présenté une leucopénie inférieure à 2.500 (dont 4 inférieures à 1.000); dans huit cas, elle est descendue à moins de 3.000 et dans seize observations le traitement fut assez bien supporté, compte tenu des transfusions sanguines.

4 — Les autres accidents ou complications :

Ils sont d'ordre cutané et général. Si l'on élimine les réactions de type allergique qui peuvent toujours apparaître (un cas de choc à la caryolysine), les complications au niveau de la peau et des phanères sont rares : seule l'alopecie est fréquente, pouvant guérir à la suspension de l'Endoxan, elle est parfois définitive. Enfin, il ne nous semble pas que les chutes de poids observées soient à incomber uniquement à la polychimiothérapie. Dans toutes les observations où fut notée une amélioration des images radiologiques et des symptômes cliniques, la courbe pondérale, après une tendance à la perte de poids d'une durée moyenne de 7 à 8 jours, reprenait un profil ascendant; à l'inverse les importantes chutes pondérales sont le fait de l'évolution maligne de l'affection et d'une anorexie consécutive à la thérapeutique, phénomène assez fréquent.

B — LES TRAITEMENTS ADJUVANTS

Outre les thérapeutiques à visée antalgique, hypnotique, tonique, antispasmodique, eupnéique, etc., nombreux sont les produits qui ont été utilisés dans le but de pallier ou de traiter les effets toxiques de la chimiothérapie.

C'est ainsi qu'il semblerait que l'administration d'hormones thyroïdiennes (comme la tri-iodo-thyronine) et de chlorpromazine faciliterait soit une fixation plus élective des antimitotiques sur le tissu tumoral, soit une conservation plus durable de la sensibilité cellulaire à ces traitements. Par analogie avec l'effet protecteur préventif contre les radiations ionisantes des produits soufrés, certains auteurs ont été conduits à tester leur activité lors de l'administration de radio-mimétiques; il s'agit principalement de l'hyposulfite de sodium, du glutathion et de la cystéamine. Il reste à démontrer que l'activité anti-toxique apparue n'est pas due à une inactivation des antimitotiques! (TRUHAUT). Pour SAFFIOT et MONTESANO, la vitamine A serait capable d'inhiber l'apparition de cellules cancéreuses.

Nous voudrions insister particulièrement sur deux rubriques : l'hormonothérapie corticostéroïde et la réanimation hématologique.

I — L'HORMONOTHÉRAPIE CORTICOSTÉROÏDE

A priori, son administration peut être discutée puisqu'il a été établi de façon indubitable que son action paraît aggravante en favorisant le nombre et la rapidité de survenue des métastases (HARTMANN et SHERLOCK en 1961). C'est dire qu'il faut s'en tenir aux doses seuil de l'activité anti-inflammatoire si souvent bénéfique. La prescription des corticoïdes doit évidemment se plier aux impératifs habituels;

quant au choix des médicaments, nous utilisons des dérivés de la deltacortisone et de la deltahydrocortisone qui sont maniables et d'action régulière.

Leur effet bénéfique se fait sentir surtout dans les cas d'épanchement pleural, de troubles de compression médiastinale dus en particulier au cancer bronchique anaplasique à petites cellules, ou de troubles de la ventilation pulmonaire par sténose bronchique causée en partie par la réaction inflammatoire péri-tumorale. Ces produits limitent la toxicité sanguine de la chimiothérapie, comme également l'asthénie, et constituent un traitement substitutif des insuffisances surrénales fonctionnelles partielles ou organiques, dues à des métastases surrénales latentes de découverte fréquente aux vérifications nécropsiques.

II — LA RÉANIMATION HÉMATOLOGIQUE

Le traitement des atteintes des fonctions hématopoïétiques comprend trois principes :

- supprimer le toxique si nécessaire,
- pallier aux effets cytopénisants des antimitotiques,
- susciter un réveil des fonctions hématopoïétiques.

1 — La suppression du toxique :

Elle s'impose dans les cas d'aplasie médullaire ou de pancytopénie; s'il s'agit d'une simple hypoplasie, on peut se contenter de diminuer les doses mais quoi qu'il en soit, une surveillance clinico-biologique reste de mise.

2 — Le traitement palliatif et préventif :

Il est réalisé au mieux actuellement à l'Institut de Cancérologie et d'Immuno-génétique de l'Hôpital Paul-Brousse (Pr MATHÉ); il consiste :

— à éradiquer systématiquement avant tout traitement, les germes pathogènes latents (prélèvements divers, antibiogrammes, antibiothérapie);

— à maintenir les patients dans des locaux aseptiques;

— à prescrire au besoin des gamma-globulines humaines (0,5 à 1 gramme/kg de poids);

— sur le plan curatif, à utiliser une antibiothérapie de couverture; le défaut en éléments figurés du sang impose acide epsilon-amino-caproïque (en cas de troubles hémorragiques), corticoïdes, transfusions de sang frais, de plaquettes, d'hématies ou même de globules blancs (provenant d'un donneur leucémique) malgré le ris-

que de syndrome secondaire dû à la réaction de cellules contre l'hôte. Ce risque est limité par une conservation des leucocytes deux heures à 37° Celsius qui altère ou détruit les cellules immunologiquement compétentes. Les transfusions de moëlle autologue, prélevée sous neuroleptanalgie par ponctions osseuses multiples, et congelée à moins 70° C (volume d'environ 400 ml) remplacent avantageusement celles de moëlles allogéniques qui peuvent également exposer à l'apparition d'un syndrome secondaire.

Pour MATHÉ, SCHWARZENBERG et Collaborateurs, l'aplasie médullaire ne représente plus un accident de la chimiothérapie intensive, mais au contraire le but à atteindre, garantissant le maximum d'efficacité des drogues employées.

3 — Le réveil des fonctions hématopoïétiques :

Un grand nombre de produits ont été préconisés pour stimuler l'hématopoïèse : acides nucléiques, nucléotides de pentoses (JACKSON et PARKER), hormones mâles (DECROIS), thymonucléate de sodium, acides aminés, etc. Les vitamines du groupe B, particulièrement la vitamine B4 n'ont une action sur taux des leucocytes que très irrégulièrement. Les produits à base d'ADN semblent se révéler plus souvent efficaces.

Quant aux effets de la phytohémagglutinine, il nous semble qu'ils ont été exagérément vantés. Cet extrait mucroprotéique de semences de haricots fut introduit en thérapeutique par HUMBLE qui le proposait en séries de 2 à 5 perfusions de 50 mg dans les aplasies médullaires.

ISRAEL et ses Collaborateurs l'ont utilisée, tout d'abord en perfusion intra-veineuse, puis en injections intra-musculaires à raison d'un tiers puis d'une ampoule par jour, soit dans un but curatif, soit préventivement, soit encore systématiquement au cours des traitements par polychimiothérapie des cancers bronchiques. Ils mentionnent avoir assisté à des réparations d'aplasies médullaires ou de pancytopenies permettant une reprise du traitement; ce produit procure à leurs malades une meilleure tolérance hématologique, ce qui se traduit par un allongement possible du traitement d'attaque. Pour nous, nous l'avons utilisé uniquement dans un but curatif lorsque la leucopénie avoisine 2.800 éléments, car les injections intra-musculaires sont très douloureuses et la tolérance générale variable : des clochers thermiques, des frissons, un rash fugace ou même un choc ne sont pas rares. De nos observations, il ne ressort pas d'action spectaculaire : nous n'avons assisté qu'une fois à une remontée du taux des leucocytes après une série de dix injections, mais il n'y a pas eu d'aggravation de la leucopénie. MATHÉ, dans une étude comparative de deux groupes de malades tirés au sort ne note aucune différence entre les patients traités par phytohémagglutine dans une optique curative ou préventive, et ceux traités par placebo.

CHAPITRE IV

A — Présentation des résultats obtenus

B — Commentaires

C — Ecueils de cette méthode thérapeutique

A — PRÉSENTATION DES RÉSULTATS OBTENUS

I — CANCERS BRONCHIQUES ÉPIDERMOÏDES

Des neuf malades porteurs de carcinome bronchique épidermoïde, soumis à la polychimiothérapie antimitotique, six au moment de la rédaction de cette étude, sont décédés, deux sont encore en vie et un fut perdu de vue peu après le traitement d'attaque.

Cas décédés : Compte tenu des interruptions thérapeutiques, le calcul des survies depuis le début du traitement nous donne :

— chiffres extrêmes : de 1 à 7,5 mois

— moyenne : 3,9 mois

En comptant à partir du premier symptôme :

— chiffres extrêmes : de 6,5 à 13 mois

— moyenne : 8 mois

alors que pour ISRAEL la moyenne atteint plus de 11 mois.

Causes de la mort : quatre sur six nous sont connues :

— deux cas d'échec et évolution d'un seul tenant;

— deux cas de reprise évolutive après une interruption thérapeutique.

La mort étant le fait d'un envahissement médiastinal avec atteinte péricardique ou œsophagienne, d'une embolie pulmonaire ou d'une cachexie néoplasique.

Cas vivant : Respectivement en traitement depuis 11 et 7,5 mois, les durées de survie depuis le symptôme initial sont de 12 à 17 mois.

Réponses au traitement :

	— d'1 m	+ de 3 m
Améliorations uniquement subjectives	1	
Améliorations cliniques objectives	1	4
Amélioration radiologiques partielles		3
Stabilisation radiologique		1
Amélioration endoscopique (reperméabilisation complète)		1

Il faut préciser que quatre malades seulement ont pu bénéficier d'un traitement d'entretien, et que ceux qui furent le plus sensibles à la polychimiothérapie étaient porteurs de cancer épidermoïde peu différencié. Par contre, l'épithélioma épidermoïde différencié mature ne semble pas plus sensible à la polychimiothérapie continue qu'à une monochimiothérapie isolée et intermittente.

II — CANCERS BRONCHIQUES ANAPLASIQUES

Ils sont au nombre de 32 : 23 malades sont décédés, 8 encore en vie, et le dernier est perdu de vue.

Cas décédés : depuis le début du traitement, le calcul des survies s'établit comme suit :

— chiffres extrêmes : 15 jours et 21 mois,

— durée moyenne : 5,6 mois.

En calculant à compter du premier symptôme :

— chiffres extrêmes : 2 mois et 25 mois,

— durée moyenne : 8,7 mois.

L'ensemble de ces chiffres correspond aux résultats obtenus par ISRAEL mais nous notons quelques différences dans les pourcentages des premiers et derniers mois; ils apparaissent bien à la lecture du tableau suivant :

Survies	Observations personnelles		pour ISRAEL	pour SORS
	dep. le début du traitement	depuis le 1 ^{er} signe	depuis le 1 ^{er} signe	depuis le 1 ^{er} signe
à 6 mois	50 %	68 %	90 %	—
à 8 mois	31 %	59 %	—	—
à 10 mois	13,6 %	40,8 %	33 %	—
à 12 mois	—	31,8 %	28 %	28 %
Moyenne	5,6 mois	8,7 mois	8,7 mois	9 mois

Causes de la mort :

— Echec initial, évolution terminale	3 cas
— Reprise évolutive sous traitement	3 cas
— Embolie pulmonaire	1 cas
— Aplasie médullaire	3 cas
— Asphyxie par encombrement pulmonaire ou important épanchement pleural	1 cas
— Flambée métastatique	6 cas
— Syndrome hyperthermique	1 cas
— Asystolie	1 cas
— Origine inconnue	4 cas

Cas vivants :

Ils ont été hospitalisés ces derniers mois et sont revus régulièrement en bilan.

<i>Réponses au traitement :</i>		— d'1 mois	+ 3 mois	+ 6 mois
65 %	Améliorations clin. object.	6 cas	11 cas	4 cas
	Améliorations clin. subj.	1 cas	1 cas	—
78 %	Normalisation radiologiq.	1 cas	3 cas	2 cas
	Régression radiol. partiell.	9 cas	9 cas	1 cas
9 %	Régression de métastases	—	3 cas	—
18 %	Améliorations endoscopiq.	3 cas	3 cas	—

III — ADÉNOCARCINOMES

Ils sont au nombre de cinq : quatre d'entre eux sont décédés et le cinquième est perdu de vue. Bien que le nombre des malades soit très restreint, on constate l'inefficacité totale de la polychimiothérapie en matière d'adénocarcinome bronchique : aucune amélioration radiologique n'a été observée. Il faut cependant noter une certaine reprise de l'état général; ce fut le cas chez trois de nos malades qui, soumis plus de quatre mois à une polychimiothérapie, ont repris et conservé un état général correct pendant plus de deux mois,

B — COMMENTAIRES

L'ensemble de ces résultats appelle plusieurs sortes de commentaires qui doivent être discutés en fonction de certains critères que nous exposerons successivement.

I — STATISTIQUES

A PROPOS DES SURVIES DE NOS OBSERVATIONS

1) Survies suivant le siège :

	Droit	Gauche	Proximal	Distal
à 3 mois	75 %	59 %	72,2 %	62,5 %
à 6 mois	50 %	36,3 %	44,4 %	41,6 %
à 8 mois	25 %	22,7 %	16,6 %	29 %
à 10 mois	5 %	13,6 %	11 %	8,3 %

Il apparaît ainsi que les cancers bronchiques gauches et distaux ont une survie plus courte dans les six premiers mois après le début du traitement : peut-être faut-il y voir la cause dans les dispositions anatomiques particulières des lymphatiques du lobe inférieur gauche qui se drainent en partie dans les collecteurs croisés du lobe supérieur droit ?

2) **Survies suivant l'âge :**

	+ de 65	de 50 à 65	— de 50	Total
à 3 mois	69 %	75 %	75 %	73,3 %
à 6 mois	46 %	39,2 %	50 %	42,2 %
à 8 mois	15 %	28,5 %	25 %	22,2 %
à 10 mois	7,6 %	7,1 %	—	6,6 %

Aucun des malades âgés de moins de cinquante ans ne survit au-delà de huit mois, alors que pour des âges avancés, les autres cas ont une survie comparable; ce qui confirme la gravité du cancer chez le sujet jeune.

3) **Survies d'après le délai premier symptôme - début du traitement :**

	— de 1 m	1 à 3 m	3 à 6 m	+ de 6 m
à 3 mois	75 %	70,5 %	64,7 %	75 %
à 6 mois	50 %	47 %	35,3 %	25 %
à 8 mois	25 %	23,5 %	29,4 %	25 %
à 10 mois	—	11,7 %	11,7 %	—

Il semble, à la lecture de ce tableau, que, quel que soit ce délai avant le début du traitement, environ un malade sur cinq parmi toutes les formes histologiques du cancer bronchique survit huit mois. Mais ce sont ceux qui n'ont été traité qu'après un ou deux trimestres d'évolution, qui atteignent dix mois.

Ces différentes statistiques reflètent donc bien la notion de génie évolutif propre à chaque individu.

4) Survies suivant les doses :

Pour l'ensemble de nos observations, la moyenne de la durée du traitement d'attaque est de quarante jours pendant lesquels furent administrés les moyennes de :

- 6 grammes d'Endoxan,
- 43 milligrammes de Caryolysine,
- 28 milligrammes de Velbé,
- 108 milligrammes de Méthotrexate.

Mais, ainsi que nous l'avons dit plus haut, nous avons deux séries parfaitement comparables de cancers anaplasiques qui furent traités différemment, tant par les doses totales administrées que par la durée du traitement d'attaque. Le tableau suivant les résume.

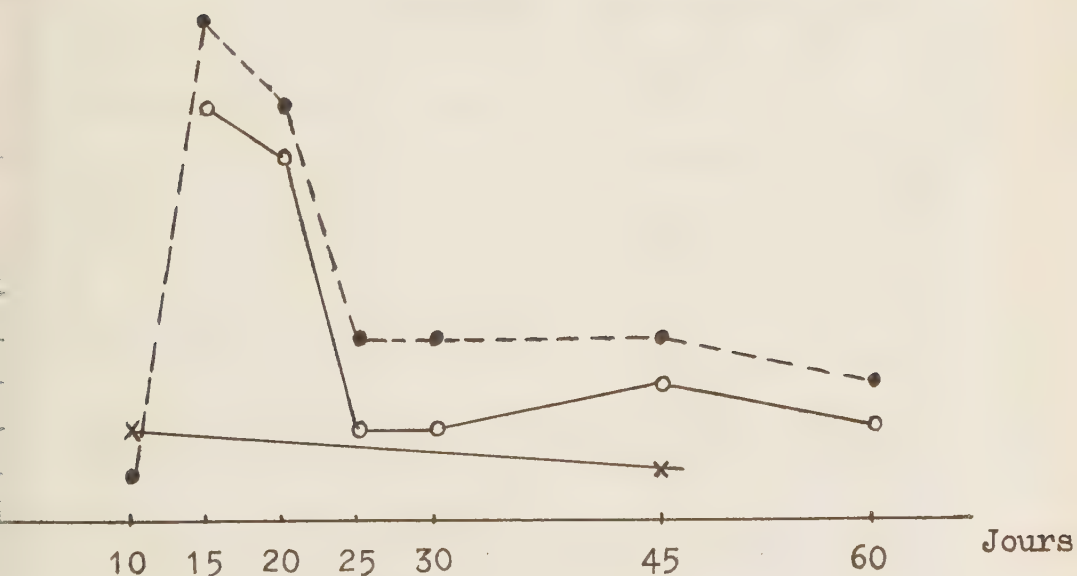
	1 ^{re} série	2 ^e série
Durée moyenne attaque	34 jours	46 jours
Dose moyenne d'Endoxan	6,4 g	5,5 gr
Dose moyenne de Caryolysine	52 mg	34 mg
Dose moyenne de Velbé	25 mg	32 mg
Dose moyenne de Méthotrexate	100 mg	111 mg
Moyenne des contre-indications à l'entrée ..	5,5/cas	3,8/cas
Métastases prouvées histologiquement à l'entrée	33 % d. cas	33 % d. cas
Aggravations immédiates	33 % d. cas	46 % d. cas
(échecs ou morts)		
Arrêt temporaire pour intolérance aux drogues	13,3 % »	40 % d. cas
Leucopénie	80 % d. cas	40 % d. cas
Moyenne de la survie après le début du traitement	5,5 mois	4,2 mois

Ce sont les accidents hématologiques observés dans la première série qui nous ont conduits à diminuer les doses journalières des différents cytostatiques et à augmenter la durée du traitement d'attaque. Mais cette deuxième attitude semble confirmer le fait qu'on obtient de meilleurs résultats finaux (durée de vie post-thérapeutique) en attaquant fort et lorsque l'on atteint la toxicité sanguine. Des doses faibles nous ont procuré plus d'aggravations immédiates alors que le nombre moyen de contre-indications était plus faible que dans la première série de même que plus d'intolérances.

5) Tolérance hématologique :

Trente-six malades parmi les observations que nous avons retenues ont présenté une chute du taux des leucocytes à moins de 3.500, vingt-six d'entre eux sont descendus à moins de 2.500, et trois en-dessous de 1.000 pendant le traitement d'attaque. Le tableau ci-dessous est établi en fonction du délai d'apparition de la leucopénie :

re de
ades



Leucopénie inférieure à 3.500 .---●---.

Leucopénie inférieure à 2.500 —○—

Leucopénie inférieure à 1.000 —x—

6) Survies suivant le mode du traitement d'entretien :

Seize malades n'ont pu avoir de traitement d'entretien, soit 34 % de nos observations, en raison soit d'une évolution rapide du processus malin, soit d'une granulopénie sévère ou d'une baisse importante de l'état général. Tous ces malades sont maintenant décédés. Onze malades ont pu bénéficier de la cobaltothérapie, soit 23 %, les autres, de la chimiothérapie, soit 43 %. En faisant, de plus, la distinction entre les sujets qui ne présentaient pas, lors du bilan d'entrée, de métastases et ceux qui en étaient porteurs, on obtient les résultats suivants :

Histologie	Mode de Traitement	Envahiss. médiastinal (N+,T4,Mo)	Métastases d'emblée (N+,T4,M+)	Total
EPIDERMIDES et ADENOCARCINOMES	Polychimiothérapie	4,5 m/7,9 m	3,4 m/7,1 m	3,8 m/7,4 m
	Polychimio. + Cobalt	7,5 m/8,5 m	4,2 m/10 m	5,3 m/9,5 m
	Total	5,1 m/8,3 m	3,6 m/7,8 m	4,1 m/7,9 m
ANAPLASIQUES	Polychimio. attaque seule	1,1 m/4 m	2 m/5 m	1,7 m/4,5 m
	Attaque + Entretien	9,5 m/12,2 m	3,4 m/7,2 m	7 m/10,2 m
	Attaque, Entretien + Cobalt	10 m/13 m	8,8 m/12 m	9,2 m/12,4 m
	Total	7,2 m/11 m	4,1 m/7,5 m	5,6 m/7,5 m

Le premier chiffre de chaque case représente la durée de survie post-thérapeutique, le deuxième, celle de la survie comptée depuis le premier symptôme.

Nous pouvons ainsi constater que la durée de survie varie suivant la conduite thérapeutique adoptée : faible, en l'absence de traitement d'entretien, elle s'élève nettement par la mise en œuvre d'une polychimiothérapie prolongée et particulièrement lorsqu'une irradiation au cobalt peut y être adjoindue.

Remarquons aussi que, en moyenne, nous avons obtenu de bien meilleurs résultats avec les cancers anaplasiques qu'avec les cancers

épidermoïdes ou les adénocarcinomes; ceci n'est pas pour nous étonner outre mesure, puisque la chimio-résistance des adénocarcinomes est bien classique d'une part, et que les épidermoïdes deviennent rapidement résistants d'autre part.

7) Les causes de la mort :

Si l'on se reporte aux causes du décès, on constate que certains d'entre eux ne sont pas liés directement au cancer, mais posent le problème des traitements adjuvants. Ce qui montre que le calcul des durées de survie peut être aléatoire, particulièrement pour les comparaisons avec des malades traités différemment ou non traités. Les décès liés au cancer lui-même, mettent en lumière les limites de ce traitement palliatif : nous voulons parler des échecs totaux cliniques et radiologiques, des reprises évolutives sous traitement (5 cas) et des flambées métastatiques.

II — LES RÉPONSES AU TRAITEMENT

1) Durée des améliorations :

	— de 1 m	+ de 3 m	+ de 6 m	Total
Améliorations subjectives	2	1	—	
Amélior. cliniques	8	15	6	61,7 %
Amélior. radiologiques partielles	9	12	3	} 63,8 %
Normalisations radiologiques	1	3	2	
Améliorations endoscopiques	3	4	—	14,9 %
Echecs totaux	8			17 %

Elles sont encourageantes :

Sur le plan clinique, on est le plus souvent frappé par le fait qu'on assiste à une amélioration dans les jours ou les semaines qui suivent le début de la thérapeutique. Le délai moyen nécessaire est d'environ trois semaines pour obtenir une reprise nette de l'état

général, car initialement, le début du traitement est marqué par un amaigrissement, une anorexie, et une certaine asthénie, sans parler des possibles manifestations d'intolérance. Dans certains cas particuliers, compression médiastinale sévère par exemple, on assiste à une véritable résurrection : œdème et téléangiectasies, témoins de la compression cave supérieure, disparaissent peu à peu cependant que l'aspect radiographique se modifie avec disparition progressive de l'image pseudo-lymphosarcomateuse, si caractéristique des carcinomes anaplasiques à petites ou mieux très petites cellules. Au total, nous avons obtenu plus de 42 % d'améliorations cliniques objectives de plus de trois mois, dont 12 % supérieures à six mois.

Sur le plan radiologique, l'amélioration dépend pour une bonne part du caractère anatomique du cancer. Les lésions régressent rapidement en quinze jours à trois semaines pour même fréquemment aboutir en un à deux mois, à un nettoyage complet des opacités. Ces évolutions sont surtout le fait des aspects de coulée médiastinales, les grosses images polycycliques nécessitant un délai bien plus long. Au sujet des rechutes, il faut signaler qu'il n'est pas rare de les déceler sur les clichés, à l'occasion d'un bilan, tandis que l'état clinique se maintient à un niveau satisfaisant (obs. 23).

Enfin, six cas sur les sept qui eurent des reperméabilisations bronchiques vérifiées à la bronchoscopie, ne concernent que des carcinomes anaplasiques. A ce propos, on est aussi souvent étonné de l'activité spectaculaire du traitement : telle sténose concentrique, obturant entièrement la lumière bronchique, a complètement disparu en un mois; la muqueuse, souvent bourgeonnante, friable, hémorragique est redevenue normale; seul persiste parfois un élargissement des éperons. Chez le malade porteur d'un carcinome épidermoïde, l'amélioration bien plus discrète, n'est survenue qu'après irradiation par le cobalt.

2) Régressions de métastases :

Nous en avons observé trois cas, uniquement chez des cancers anaplasiques. Il s'agissait d'un syndrome alterne de WEBER (obs. 3), d'une négatation de métastase médullaire (obs. 6) et d'une disparition d'adénopathies cervicales et sus-claviculaires confirmée histologiquement, associées à des nombreux nodules dermohypodermiques métastatiques (obs. 28); ce malade par ailleurs a pu reprendre son activité professionnelle pendant le traitement d'entretien.

3) Les flambées métastatiques :

En dehors des métastases déjà existantes lors du premier bilan clinique, d'autres localisations se sont manifestées après l'instauration du traitement. Il est bien admis, maintenant, qu'elles peuvent survenir après une interruption thérapeutique nécessitée par la toxi-

citée générale ou hémathologique des divers cytostatiques (ISRAEL). Pourtant, dans treize de nos observations, des métastases sont apparues sous traitement. Mais il faut remarquer que pour dix d'entre elles, il y avait des métastases confirmées histologiquement à l'entrée. Ces apparitions de métastases, uniques (5 cas) ou multiples (8 cas), le plus souvent hépatiques, cérébrales ou osseuses, sont la cause la plus fréquente de la mort chez des sujets qui ont eu un long traitement d'entretien, et c'est dans ces cas que l'aspect radiologique reste le plus souvent inchangé : stabilisé, voire normalisé.

4) Les régressions durables et les rémissions :

Rappelons que nous entendons par durables, les régressions cliniques ou radiologiques de plus de trois mois, et par rémissions, celles de plus de six mois. Nous en avons constaté un certain nombre : quinze régressions durables sur le plan clinique, quinze sur le plan radiologique, soit 32 %. Il y eut six cas de rémission clinique et cinq radiologique soit respectivement 12,7 % et 10,6 %. Bien entendu, il s'agissait des mêmes malades et cette distinction entre clinique et radiologie est toute arbitraire. Il est indiscutable que ces résultats sont à porter à l'actif de la polychimiothérapie car il n'existe pas, à notre connaissance, de régression spontanée parmi les cancers bronchiques primitifs (FAUVET), et les pourcentages de ces améliorations méritent de retenir l'attention : ils représentent le potentiel de ce que pourrait donner, dans des meilleures conditions initiales, la polychimiothérapie.

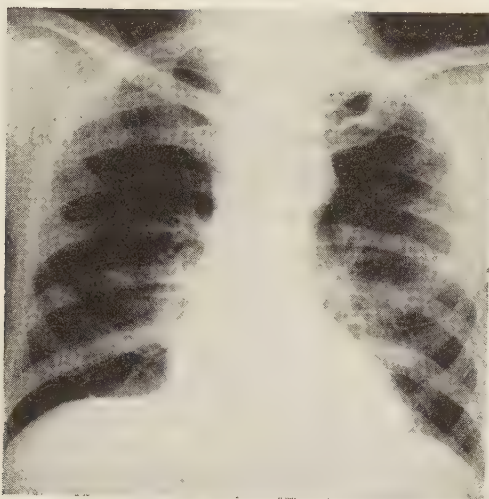
5) Les conditions de survie :

Leur appréciation est toute subjective, ou qualitative, mais aussi délicate car n'est-il pas fréquent que le médecin soit souvent non informé des manifestations d'intolérance digestive par exemple, sauf lorsqu'elles se prolongent trop longtemps ? Plutôt que de se référer à de nombreux symptômes, nous allons résumer quelques observations.

Observation n° 6 :

Malade de 52 ans qui, à la suite d'un épisode pseudo-grippal en décembre 1965, assiste à l'apparition de symptômes de compression médiastinale qui le font consulter. Adressé au service début mai 66, le tableau clinique est complet, les clichés radiographiques mettent en évidence une opacité tumorale sus-hilaire droite d'un diamètre supérieur à huit centimètres et accompagnée d'adénopathies médiastinales. La bronche lobaire supérieure droite est totalement sténosée, et la caréna infiltrée, une ponction sternale démontre la présence de cellules néoplasiques de même type que celles de la tumeur bronchique, c'est-à-dire anaplasique à petites cellules. Après 22 jours de traitement d'attaque par 100 mg de méthotrexate, 8 g d'Endoxan,





L É G E N D E

OBSERVATION n° 20

Carcinome anaplasique du Tronc supérieur droit, séquelles de tuberculose du lobe supérieur droit — 70 ans — syndrome de compression médiastinale.

- Premier symptôme : janvier 1967;
- Début du traitement polychimiothérapique le 24 février (photo 1);
- 9 mars : Régression importante de la masse médiastinale (photo 2) permettant une irradiation au cobalt dose totale reçue : 6.000 R/T;
- Dès le 19 avril : normalisation radiologique obtenue.

40 mg de Caryolysine et 25 mg de Velbé associé aux corticoïdes, le syndrome cave supérieur a notablement régressé, la leucopénie atteignait 1.900 leucocytes en fin de traitement, facilement corrigée par trois transfusions sanguines, et le malade repart chez lui avec un traitement d'entretien (Endoxan, Natulan, E 39).

Un mois et demi plus tard, lors d'un bilan, l'état général est excellent : on note une reprise de poids de 6 kg, l'amélioration radiologique s'est poursuivie, les clichés étant quasi-normaux et la tolérance hématologique sans particularités. Trois mois après le premier bilan survient une rechute radio-clinique partielle : réapparition d'adénopathies médiastinales, de dyspnée et d'un comblement du creux sus-claviculaire droit. Un traitement cobaltothérapique associé au 5 F. U. (11 g) est mis en œuvre : 3.300 R/T et 2.000 R/ganglionnaire. Il s'ensuit une nouvelle amélioration clinique et radiologique et le malade retourne chez lui avec une ordonnance de purinéthol et de natulan pour trois semaines en attendant de faire une deuxième série de rayons associée au méthotrexate et au purinéthol. La mort survient en janvier 1967 dans un tableau de grande insuffisance hépatique avec compression cave inférieure. Au total, quatre mois d'hospitalisation pour une survie de treize mois. La vérification anatomique retrouve des métastases cérébrales, hépatiques, mais au niveau pulmonaire, il ne reste plus qu'un bloc séreux.

Observation n° 27 :

Il s'agit d'un homme de 70 ans qui présenta en juillet 1966 des douleurs rétro-sternales pendant que se constituait une dysphonie et qu'apparaissait une dysphagie. Les examens para-cliniques retrouvaient une paralysie récurrentielle gauche, une sténose partielle du tronc-souche gauche avec extension à la trachée et à la caréna. L'aspect radiologique était celui d'une coulée médiastinale « en cheminée » associée à une image ronde sus-hilaire gauche. Trois semaines après le début du traitement, l'alimentation se faisant normalement, le malade avait repris deux kilos, l'aspect du médiastin était normal sur les clichés radiographiques tandis que l'image ronde avait réduit de moitié. Cette amélioration se poursuivait pendant plus de six mois sans aucune intolérance générale ni hématologique. En juin 1967, survenaient des douleurs lombaires et en juillet réapparaissaient la dysphagie peu avant le décès. Au total, moins de deux mois et demi d'hospitalisation, une interruption thérapeutique de quinze jours pour leucopénie à 2.000, une survie totale de un an.

Observation n° 31 :

Ancien contremaître, retraité de 73 ans, chez qui, à l'occasion d'une symptomatologie d'insuffisance coronarienne, fut décelée une image anormale de la base droite début juin 1966. Hospitalisé au

mois de février 67 devant l'apparition d'un syndrome pleurétique droit, l'étiologie maligne est prouvée par biopsie bronchique, biopsie pleurale et cytologie du liquide pleural. Il s'agit d'un carcinome épidermoïde différencié immature sténosant le tronc intermédiaire. Traité par 5 F. U. (15 g), Endoxan (5,6 g), Thiotépa (230 mg) et Dégranol intrapleurale, les deux mois d'hospitalisation pour le traitement d'attaque furent marqués par une phlébite du membre supérieur gauche, une cytopénie peu accusée et peu de résultats radiologiques : l'atélectasie avait disparu; l'épanchement n'était pas asséché, et sur le plan clinique, on assistait à un amaigrissement de 7 kg. Suivi tous les quinze jours depuis le mois d'avril pour ponctions pleurales évacuatrices, il était maintenu en entretien sous 5 F. U. et Thiotépa. Début septembre, bien que l'état général reste satisfaisant, on constatait une opacité rétractile de tout le champ droit, le sujet est dyspnéique, porteur d'une paralysie récurrentielle droite et d'une fistule œso-trachéale haute. Des métastases costales gauches sont apparues. Ce malade est actuellement, début octobre, toujours sous traitement.

Au terme de ce chapitre, on peut conclure, à la lumière de ces statistiques et des résultats qualitatifs obtenus, que la polychimiothérapie antinéoplasique est d'un effet thérapeutique certain, mais est-elle pour cela supérieure aux autres traitements palliatifs? C'est ce que nous envisagerons par la suite.

C — ÉCUEILS DE CETTE MÉTHODE THÉRAPEUTIQUE

I — LE PROBLÈME HÉMATOLOGIQUE

Nous voudrions à ce propos citer un exemple d'observations (n° 26). Il s'agit d'un homme de 70 ans, déshydraté, dyspnéique, porteur d'un syndrome pleurésie-atélectasie dû à un carcinome anaplasique à petites cellules. Le tronc intermédiaire est sténosé, la caréna infiltrée, il existe des adénopathies médiastinales. En un mois de traitement, l'image radiologique est redevenue normale, l'épanchement tari, l'état général meilleur; mais la sensibilité du sujet aux antimitotiques s'est révélée très importante sur le plan hématologique comme en témoigne une pancytopénie que ne peuvent corriger les transfusions sanguines. Le décès survient quatre jours après la sortie du malade de l'hôpital.

Un tel accident mortel est heureusement rare, puisque le seul de notre série, durant le traitement d'attaque. Par contre, lors des cures d'entretien, la sensibilité paraît plus élevée (3 cas).

C'est dire la prudence dont on doit faire preuve dans la surveillance de ces malades et le maniement des drogues. Il est pourtant nécessaire, nous l'avons vu en comparant nos deux séries de cancers anaplasiques, d'atteindre une certaine toxicité hématologique pour avoir plus de chances d'obtenir une action efficace des cytostatiques. Aussi la généralisation des moyens mis en œuvre pour pratiquer une réanimation hématologique est-elle non seulement souhaitable mais nécessaire.

II — LA PRÉCOCITÉ DU TRAITEMENT

Elle nous semble bien sûr, capitale. Il n'est que de voir les différents résultats que nous avons obtenus, suivant l'importance, l'extension et la dissémination du processus malin, pour se rendre compte de la moindre efficacité de la polychimiothérapie sur les formes métastasées.

Cette précocité du traitement n'a pas pour seul but de tenter de prévenir ou de retarder l'apparition de lésions irréversibles; sur le plan théorique, le rapport entre le volume de la tumeur et l'action des cytostatiques importe également. C'est pour cette raison que le Comité d'Experts de l'O.M.S. incite à faire des exérèses, même partielles, chaque fois que possible, pour donner le maximum de chances à la chimiothérapie.

C'est donc insister de nouveau sur la précocité du diagnostic et les moyens à mettre en œuvre à cette fin, aussi bien paracliniques que de façon systématique : c'est ce que fait maintenant depuis plusieurs années le Service des examens de Santé de la Caisse Primaire Centrale de Sécurité Sociale de la Région Parisienne (statistiques in thèse de Mme CARBONELL - Paris).

III — LES MÉTASTASES HÉPATHIQUES ET CÉRÉBRALES

Ces métastases nous paraissent échapper au traitement par voie générale. En effet, rappelons qu'elles sont survenues dans dix cas sur treize chez des malades qui présentaient déjà des métastases avant le traitement. Nous pensons qu'elles existaient sans doute au départ et que leur développement n'a pas été empêché; tout au plus a-t-il été retardé, inhibé partiellement. Les métastases hépatiques peuvent s'accompagner d'un ictère et d'un ictère grave (3 cas). Leur fréquence, importante, incite SORS à penser qu'elles peuvent être dues en partie à une action de la polychimiothérapie sur le parenchyme hépatique lui même.

IV — LES EMBOLIES PULMONAIRES

Ce type d'accident n'est pas rare, au contraire, et peut survenir sous traitement anti-coagulant. Nous savons qu'au moins 10 % de nos

malades sont décédés de son fait; et deux malades encore en vie ont été sujets à une telle symptomatologie embolique. Dans sa genèse peuvent être mis en cause :

- l'alitement prolongé,
- les perfusions veineuses fréquentes et les inflammations veineuses qu'elles peuvent entraîner,
- les compressions et les thromboses vasculaires intra-thoraciques causées par la tumeur,
- peut-être également ce « cancer coagulative factor » incriminé par les auteurs anglo-saxons comme adjuvant de la croissance tumorale.

V — LE ROLE IMMUNO-DÉPRESSEUR DES ANTIMITOTIQUES ET DES CORTICOIDES

Ces dernières années, la biologie de la réponse immunitaire chez l'homme a connu un développement important. On admet maintenant que cette réponse se manifeste toujours d'abord dans un organe lymphoïde (réponse primaire), les petits lymphocytes fabriquent les anti-corps qui interviennent surtout dans les réactions d'hypersensibilité à type retardé; plasmolytes et lymphocytes sécrètent aussi des immuno-globulines circulantes.

In vitro, il a pu être vérifié que c'est par contact direct que les cellules lymphoïdes peuvent tuer les cellules cibles incompatibles (YOSHIDA). C'est là une manifestation de réponse tissulaire immunitaire spécifique. Les lymphocytes sensibilisés libèrent, en contact avec l'antigène, un facteur soluble qui amène une accumulation locale de macrophages, eux-mêmes constitués par des mononucléaires non sensibilisés. La présence de complément n'est pas nécessaire; la cellule cible perd la possibilité de se multiplier dans les 24 à 48 heures. Les iso-anticorps humoraux, quant à eux, tuent la cellule cible en une heure en présence de complément.

L'adjonction de phytohémagglutine ou d'anticorps hétérologues permet aux cellules lymphoïdes allogéniques de s'agglutiner aux cellules cibles tumorales et de les tuer. Il s'agit peut-être là d'un phénomène d'incompatibilité histologique ou antigénique plus que d'une réaction immunitaire vraie.

Chez les cancéreux, l'existence de défenses immunitaires n'est pas mise en doute. C'est à l'âge où les réponses immunitaires diminuent

que l'incidence des tumeurs croît. On a même signalé son augmentation relative chez des sujets présentant une hypogammaglobulinémie (2 cas dans notre série). On tend à rattacher l'hyperplasie ganglionnaire à une étiologie immunologique et l'infiltration lymphoïde des tumeurs serait liée à un pronostic favorable.

On estime également que des cas de régression ou de stabilisation spontanée de tumeurs non endocriniennes seraient dus à un mécanisme inhibiteur immunologique.

Or, il a été prouvé expérimentalement que toutes les drogues cytolytiques sont capables de détruire les cellules immunologiquement compétentes et il est bien reconnu que les corticoïdes ont vis-à-vis d'elles, un pouvoir inhibiteur. Du reste, ces drogues sont utilisées dans ce but au cours de diverses affections, maladies auto-immunes, ou dans le but d'améliorer la tolérance des greffes.

N'est-il pas dangereux de priver l'organisme de ses éventuels moyens de défense ? D'autant plus que les cancéreux avancés sont des sujets qui présentent des défenses immunitaires déjà affaiblies (LAMB).

Diverses sont les méthodes employées pour tester le pouvoir immuno-dépresseur des antimitotiques. Récemment, AMIEL utilisait chez l'animal l'injection d'albumine humaine, celle d'une suspension de polio-virus, ou l'étude de rejet de greffon de peau allogénique. Il est apparu que, hormis l'azathioprine et l'endoxan (MATHÉ et Collaborateurs), la majorité des autres antimitotiques se révèle heureusement peu efficaces sur les réactions immunitaires dans les conditions de prescription habituelles chez le cancéreux (AMIEL). Mais les faits cliniques en polychimiothérapie semblent être en faveur d'un certain cumul des effets dépressifs induits par chacun des cytostatiques et des corticoïdes employés : ainsi, les reprises évolutives fatales qui surviennent à la suite d'une interruption thérapeutique, ainsi les éruptions nécrotico-hémorragiques disséminées ou les angines ulcéro-nécrotiques coéxistantes avec une formule sanguine normale, les cas de cachexie rapidement évolutive, inexpliquée par la progression locale du cancer ou par l'apparition de nouvelles métastases.

On peut donc concevoir une immunothérapie des cancers bronchiques suivant deux aspects :

a) *L'aspect préventif* : tel qu'il est réalisé par MATHÉ et ses Collaborateurs chez les leucémiques. A moins d'être partisan de l'abstention thérapeutique, il ne faudrait pas utiliser les cortico-stéroïdes à trop fortes doses, non plus que les antimitotiques. On ne peut donc que surveiller les réactions des malades par exemple à l'aide du B.C.G. administré en scarification tous les 4 à 8 jours, ce qui permet ainsi de rester en-dessous des doses seuil de corticoïdes et

d'antimitotiques inhibant les réactions immunitaires.

b) *L'aspect curatif* : il consiste à stimuler ou à déclencher les propres défenses du malade. Les toniques généraux, les injections de gamma-globulines, de phytohémagglutinine, sont des moyens déjà intéressants; la stimulation des défenses par le B.C.G. appliqué tous les 4 jours en vingt scarifications de 5 cm de long a pu donner à MATHÉ plusieurs prolongations très appréciables de survies de leucoses en rémission.

CHAPITRE V

Comparaison avec les autres méthodes de traitement palliatif

COMPARAISON AVEC LES AUTRES MÉTHODES DE TRAITEMENT INDICATIONS DE LA POLYCHIMIOTHÉRAPIE

Les précédents chapitres nous ont permis de préciser quels étaient les avantages et les inconvénients que l'on pouvait attendre de la polychimiothérapie dans le traitement du cancer bronchique primitif inopérable et très avancé. Nous allons maintenant comparer les résultats bruts obtenus avec les autres méthodes de traitement palliatif qui peuvent être utilisées.

A — LA MONOCHIMIOTHÉRAPIE LA COBALTOTHÉRAPIE, LEUR ASSOCIATION

Pour éviter la répétition des tableaux, nous comparerons tous les résultats de ces trois méthodes avec la polychimiothérapie en différenciant alors celle-ci en deux catégories suivant qu'elle fut employée seule ou suivie de cobaltothérapie. (Ces résultats sont donnés à partir du début du traitement.)

1 — Survie moyenne des cancers anaplasiques :

	sans Envahissement	Métastases et/ou envahissement
Cobaltothérapie	6,3 mois	3,3 mois
Monochimiothérapie	2,2 mois	2,1 mois
Monochimiothérapie + cobaltothérapie	6,2 mois	4,1 mois
Polychimiothérapie	—	4,6 mois
Polychimiothérapie + cobaltothérapie	—	9,2 mois

2 — Survie moyenne des cancers épidermoïdes et des adénocarcinomes :

	envahissement sans métastases	Métastases d'emblée
Cobalthérapie	7,6 mois	2,7 mois
Monochimiothérapie	3,4 mois	2,8 mois
Monochimiothérapie + cobalthérapie	7,9 mois	4 mois
Polychimiothérapie	4,5 mois	3,4 mois
Polychimiothérapie + cobalthérapie	7,5 mois	4,2 mois

B — L'ABSTENTION THÉRAPEUTIQUE

Celle-ci, qui ne peut se concevoir qu'après avoir cherché à tout prix mais vainement la solution chirurgicale, ne concerne que les méthodes de traitement à visée cytolytique. Les autres traitements médicaux, anti infectieux, anti inflammatoire, symptomatique et anti diffusant pouvant toujours être employés. Bien sûr, cette abstention peut n'être que temporaire, mais nous ne considérerons ici que les cancers non traités. Comme nous l'avons signalé, nous devons nous référer aux résultats publiés dans la littérature, tous nos malades de la Clinique Pneumo-Phthisiologique de Nancy ayant reçu tôt ou tard un traitement à visée cytolytique. Sans distinction de type histologique, les résultats globaux sont les suivants :

Survies	Non traités		Polychi- miothérapie
	(G. MATHERS)	(E. BERNARD)	
à 3 mois	83 %	—	97,3 %
à 6 mois	55 %	62,5 %	70,2 %
à 9 mois	36 %	35,2 %	40,5 %
à 12 mois	20 %	20 %	27 %
à 14 mois	—	12,5 %	13,5 %
à 24 mois	7 %	—	2,7 %

Mais, en ne considérant que les cancers anaplasiques qui apparaissent comme réagissant le plus favorablement à la polychimiothérapie, voici quels sont les résultats :

SURVIES	Non traités	Polychimiothérapie
à 6 mois	37 %	68 %
à 8 mois	21 %	59 %
à 10 mois	9,5 %	40,8 %
à 12 mois	3,8 %	31,8 %

(Tous ces pourcentages tiennent compte des survies en comptant à partir du premier symptôme.)

C - INDICATIONS DE LA POLYCHIMIOTHÉRAPIE

Au terme de cette étude, que peut-on proposer comme indications pour la polychimiothérapie ? Les différents tableaux comparatifs que nous venons d'établir permettent de dégager plusieurs enseignements :

1) En considérant toutes les formes histologiques, la polychimiothérapie augmente le pourcentage des survies notablement dans la première année par rapport aux malades non traités. Ce fait est particulièrement net pour les anaplasiques qui voient leur taux de survie quadrupler à dix mois et décupler à un an. L'abstention thérapeutique ne saurait donc se justifier que chez des malades pour lesquels le risque thérapeutique est trop important : sujet à moëlle pauvre, tarés hépatiques, sujets prédisposés aux embolies pulmonaires...

2) Il apparaît aussi de façon claire que les cancers épidermoïdes ou les adénocarcinomes ne tirent pas un bénéfice plus grand de la polychimiothérapie par rapport aux autres méthodes de traitement palliatif utilisées (cobaltothérapie isolée ou associée à un antimétabolite). Bien au contraire, cette méthode employée seule, semble même écourter la survie des formes non encore métastasées.

3) En ce qui concerne les cancers anaplasiques, bien que n'ayant pas traité de malades aux formes encore localisées sans envahissement médiastinal, nous pouvons conclure indiscutablement à la supériorité de la polychimiothérapie sur les autres méthodes thérapeutiques. Ce fait est très sensible pour les formes médiastinales : la polychimiothérapie, par la fonte tumorale qu'elle a occasionnée, a

permis de mettre en œuvre, par la suite, une irradiation par la bombe au cobalt, et, qu'il y ait déjà ou non des métastases, la survie fut très augmentée. C'est là le fait qui nous semble le plus important de cette étude.

Aussi nous estimons qu'il convient d'administrer cette thérapeutique uniquement dans le cadre des cancers bronchiques anaplasiques :

- le plus tôt possible,
- d'une façon relativement massive. Nous avons, en effet, trouvé d'aussi bons résultats avec quatre antimitotiques que ISRAEL avec sept. Mais nous avons montré que les doses fortes, lors du traitement d'attaque, paraissent inhiber plus longtemps l'évolution du cancer, localement ou à distance, que les doses plus filées, bien que celles-ci se montrent tout autant efficaces à court terme sur les plans fonctionnel et radiologique.
- Il est nécessaire de maintenir une imprégnation de l'organisme par les drogues cytolytiques, aussi longtemps que le permet la tolérance, et de reprendre le traitement d'entretien aussitôt après les inévitables interruptions thérapeutiques qui favorisent les reprises évolutives.
- Enfin et surtout, lorsque les conditions locales et générales l'autorisent, l'association polychimiothérapie-cobaltothérapie au cours du traitement d'entretien, semble, à la lecture de nos résultats, la meilleure solution thérapeutique du carcinome anaplasique; c'est certainement cette association qui permet l'obtention des plus longues survies.

Quelles sont les perspectives d'avenir que l'on peut envisager ?

Nous ne pouvons pas espérer actuellement aboutir, sauf exceptions, à une stérilisation complète d'une tumeur volumineuse et inopérable. Mais les constatations macroscopiques et histologiques confirment formellement l'action de la polychimiothérapie : on peut observer :

- une diminution nette de la population cellulaire,
- une augmentation des plages de nécroses focales où subsistent les « fantômes » des cellules tumorales,
- une sclérose importante, dissociant les lobules tumoraux et organisant les plages de nécrose,
- une modification cellulaire qui consiste en une clarification et une xanthélasmination avec nécrose acidophile du cytoplasme, et une pycnose progressive du noyau,

— des aspects plasmodiaux qui semblent témoigner de fonctions macrophagiques.

On ne peut donc s'empêcher de penser que l'association des procédés chirurgicaux et cytostatiques améliorerait les résultats.

ISRAEL cite une observation d'un cancer anaplasique qui avait pu subir une exérèse après quelques semaines de polychimiothérapie et dont la survie est de 23 mois après le premier symptôme, 20 mois après le début du traitement, 18 mois après l'intervention.

Certains cancers épidermoïdes inopérables ont pu être secondairement opérés (ISRAEL, REBOUL) mais ces cas restent du domaine de l'exception.

Des exérèses carcinologiquement non satisfaisantes mais relayées par une polychimiothérapie de longue durée, ont donné des résultats satisfaisants à MATHEY.

Certains auteurs ont proposé d'instaurer systématiquement une polychimiothérapie aussi bien en pré-opératoire qu'après les interventions, de la même façon que l'avaient fait avec plus ou moins de succès, ADELBERGER et WORN, SCHUMACHER et Collaborateurs, DOMAGK et GRECO, avec un seul antimitotique. Une enquête est en cours actuellement (ISRAEL et Collaborateurs) mais on ne peut encore juger des résultats.

Cependant, il reste toujours le problème de l'immuno-dépression des agents cytostatiques et par suite, celui de l'immunothérapie de ces cancers qui n'est encore qu'au stade de ses premiers balbutiements. En outre, il nous semble que le véritable traitement des cancers anaplasiques découlera des découvertes qui seront faites à la suite des recherches sur le traitement des leucémies puisqu'aussi bien ce cancer bronchique se comporte comme une « Hémo-reticulopathie à localisation bronchique ».

CONCLUSION

Cinquante malades porteurs de cancers bronchiques primitifs inopérables ont été traités par une polychimiothérapie prolongée associant quatre antimétabolites de familles différentes.

Ce travail a eu pour but d'étudier quels sont les résultats que l'on peut en attendre compte tenu du fait qu'il s'agit de sujets dont la gravité initiale, due à l'extension loco-régionale et aux métastases rendait le pronostic très sombre à brève échéance.

Il apparaît que cette méthode de traitement est très encourageante, apportant un pourcentage élevé d'améliorations cliniques, radiologiques ou endoscopiques, pour un confort du malade appréciable.

La fréquence des accidents ou incidents inhérents au traitement, bien que peu importante, n'est cependant pas négligeable, mais il est permis d'espérer que leur prévention pourra être réalisée de façon plus efficace.

Enfin, les durées de survie se révélèrent supérieures à celles obtenues par les autres moyens de traitement palliatif pour les cancers anaplasiques qui restent la principale indication de ce traitement polychimiothérapique et de son association avec la cobalthothérapie.

Nous terminerons pourtant par cette phrase de J.-B. KENNEDY :

« Les sujets pré-moribonds ne constituent pas de bons candidats à un traitement chimiothérapique efficace ».

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. ADELBERGER (L.), WORN (H.). — 5 Jahre zitostatische Therapy bei Malignomen des Brusttraumes. *Krebsartz* 1962, **17**, 51-67.
2. ALEXANDER (L.), RAVSING (J.), SCHWINGER (H.), MINCHIU-LI. — Bronchogenic carcinoma : a comparative study of the palliative effects of radiation therapy, radiativetherapy, plus nitrogen mustard an radiation therapy plus amethopterin and actinomycin D in combination. *Am. J. of Roentg*, 1962, **87**, 375-384.
3. ALLAIRE (F.), THIEME (E.), KORST (D.R.). — Cancer Chemotherapy with 5 F.U. alone and in combination with X-Ray Therapy. *Cancer Chemother Rep.*, 1961, **14**, 59-75.
4. ALONSO (D.), CATENA (E.). — L'uso del E 39 nel carcinoma primitivo del polmone. Prime osservazioni cliniche. *Arch. Tisiol.*, 1957, **12**, 581-587.
5. AMIEL (J.L.), SEKIGUCHI (M.), DAGUET (G.), GARATTINI (S.), PALMA (V.). — Etude de l'effet immunodépresseur des composés chimiques utilisés en Chimiothérapie anti-cancéreuse. *Europ. J. Cancer*, 1967, **3**, 47.
6. AMIEL (J.L.), et Al. — Récentes acquisitions dans la chimiothérapie des cancers. *Presse Méd.*, 1966, **74**, 1683-6.
7. AMIEL J.L.). — Résistance des tumeurs aux thérapeutiques antimittotiques. *Entretien de Bichat*, 1963, **32**, 1 vol. (*Exp. Scientifique Française Ed.*).
8. ANSFIELD (F.J.), SCHROEDER (J.M.), CURRERI (A.R.). — Five years clinical experience with 5 fluoro-uracil. *J.A.M.A.*, 1962, **181**, 295-299.
9. ANSFIELD (F.J.). — Further clinical comparison between 5 fluoro-uracile and 5-fluoro-2-desoxy-uridine. *Cancer Chemoter. Rep.*, 1963, **32**, 101-105.
10. ARON (E.), COMBES COT (C.), GROUSSIN (P.). — Intérêt d'un traitement prolongé par de faibles doses médicamenteuses en Chimiothérapie anticancéreuse. *Thérapie*, 1963, **18**, 6, p. 1331.
11. ARONOVITCH (M.), BOUCHARD J.), GROZMAN M.). — Alkylating agents, antimetabolites, alkaloides and X - rays in the treatment of inoperable bronchogenic carcinoma. *Med. Serv. J. Can*, 1964, **20**, 471-482.

12. ARONOVITCH (M.), MEAKINS (J.F.), PLACE (R.). — A controlled study of nitrogen mustard in operable bronchogenic carcinoma. *Cancer*, 1963, **16**, 1072-1079.
13. ASTALDI (G.), AIRO (R.), SAULI (S.) et coll. — Phytohaemagglutinin in treatment of aplastic anaemia. *Lancet*, 1965, **1**, 1070-1071.
14. AZZOPARDI (J.C.), BELLAW (A.R.). — Syndrome carcinoïde et cancer bronchique à petite cellule. *Thorax*, 1965, **20**, **5**, 392-397.
15. BACKHOUSE (T.W.) et coll. — Initial experiences with méthylhydrazine a new cytotoxic agent. *Clin. Radiol.*, 1966, **17**, 132-5.
16. BAKER (G.P.), OLIVER (R.A.). — Phytohaemagglutinin in the treatment of aplastic anaemia. *Lancet*, 1965, **1**, 438.
17. BARIETY (M.). — Traitement des cancers bronchiques primitifs. *Lille Méd.*, 1966, **11**, n° spec. : 1099-1104. *Cah. Coll. Med. Hop. Paris*, 1964, **5**, 233-240.
18. BARIETY (M.), COURY. — Intérêt de la médiastinographie gazeuse dans le diagnostic du cancer bronchique. *Lille Médical*, 1966, **11**, **2**, 170-176.
19. BARIETY (M.), COURY. — Douze ans d'expérience en médiastinographie gazeuse. *Dis of Chest*, 1965, **48**, **5**, 449-454.
20. BARRAN (K.M.) et al. — Bronchial carcinoma treated with nitrogen mustard and cyclophosphamide. *Brit. Med. J.*, 1965, **2**, 685.
21. BARTHES (F.). — Problèmes posés par les cancers bronchiques en pratique médicale courante. *Gazette Méd. de Fr.*, 1966, 3885.
22. BERNARD (E.). — La polychimiothérapie prolongée des cancers. *Presse Médicale*, 1966, **74**, 1089.
23. BERNARD (J.), JACQUILLAT (C.). — Chimiothérapie et hormonothérapie — Conduite pratique du traitement des cancers. *Presse Méd.*, 1963, **71**, 665-668.
24. BERNARD (J.), MATHE (G.). — La chimiothérapie des cancers et des leucémies. *Colloques Internationaux du C.N.R.S.*, 1958, **74**.
25. BEUMER (H.M.). — Cyclophosphamide infusion (Druckrey's shock therapy in the treatment of malignant lungs tumors). *Nederl. T. Geneesk.*, 1965, **109**, 1648-1652.
26. BIRATH (G.). — Dignosis and treatment of bronchial cancer. *Lakartidningen*, 1966, **63**, 937-950.
27. BLANQUET (P.), FREOUR (P.) et Coll. — La scintigraphie pulmonaire. Méthodes nouvelles d'explorations. Premiers résultats. *Presse Médicale*, 1966, **74**, **15**, 787-790.
28. BOESEN (E.), GALTON (D.A.G.), WILTSRTAW (E.). — Clinical results with Chlorambucil, Melphalan, and 1-6 dimesyl-manitol. In : *Proceedings of the International Symposium of Chemotherapy of Cancer. Plattner Edit.*, 1964,

29. BOND (W.H.) et coll. — Treatment of neoplastic diseases with an improved preparation of vinblastine sulfate. *Cancer*, 1966, **19**, 213-9.
30. BOUCOT (K.), WEISS (W.) et COOPER (D.A.). — Apparition tardive d'un second cancer bronchique chez les malades déjà opérés. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1965, **5**, 767-774.
31. BOURDARIAS (H.). — Traitement polychimiothérapique des cancers primitifs du poumon inopérables (à propos de 57 cas). *Thèse Méd. Paris*, 1965.
32. BOURDIN (J.). — Etat actuel et perspective de la chimiothérapie du cancer bronchique. *Rev. Tuberc.*, 1962, **26**, 151-159.
33. BOURGEOIS-ARMURIER (L.). — Considérations à propos de perfusions endolymphatiques continues de substances antimitotiques chez les cancéreux. *Thèse Méd. Nancy*, 1963.
34. BRENNAN (M.J.), TALLEY (R.W.), DRAKE (E.H.) et coll. — 5-fluoro-uracile treatment of liver metastases by continuous hépatic artery infusion via catheter. *Ann. Surg.*, 1963, **158**, 405-419.
35. BRINDLEY (C.O.). Methodology of preliminary chemotherapeutic trials in patients with malignant solid tumors. *Cancer-Chemoter-Rep.*, 1963, **32**, 27-33.
36. BROCARD (H.), AKOUN (G.). — Intérêt de la Phytohémoglutinine dans la prévention et le traitement des accidents hématologiques de la chimiothérapie des cancers pleuro-pulmonaires (à paraître).
37. BROUET (G.). — Doit-on modifier le traitement du cancer du poumon ? *Rev. Tuberc.*, 1964, **28**, 647-650.
38. BROUET (G.). — Que doit-on faire aux cancers du poumon inopérables ? *Rev. Prat.*, 1961, **11**, 839-846.
39. BRULE (G.), BOIRON (M.), TRUHAUT (R.). — Etude sur l'emploi du Thiotépa en chimiothérapie anticancéreuse. *Sem. Hôp. Paris (Path. Biol.)*, 1963, **39**, 742-754.
40. BRULE (G.), SCHLUMBERGER (J.R.). — Remarques sur l'emploi de l'ame-thoptérine dans les traitements des tumeurs solides. *Presse Méd.*, 1963, **71**, 2493-2496.
41. BRULE (G.), SCHLUMBERGER (J.) et BEGON (F.). — Réflexions sur l'utilisation du 5 FU dans le traitement des tumeurs solides (à propos de 160 cas). In : *Proceedings of International Society of Chemotherapy. G.T.V. (Edit.). Stuttgart.*
42. BRULE (G.), SCHLUMBERGER (J.R.) and GRISCELLI. — Methyl Hydrazine dans le traitement des tumeurs solides (à paraître).
43. BRULE (G.), THOMAS (M.). — La chimiothérapie locale des cancers. *Rev. Française Etudes Clin. Biol.*, 1962, **9**, 978.
44. BURFORD (T.H.), CENTER (S.), FERGUSON (T.B.). — Results in the treatment of bronchogenic carcinoma. An analysis of 1008 Cases. *Journ. Thor. Surg.*, 1958, **36**, 316.

45. BUSCIONI, FRANCALANCI (G.) et al. — Primary carcinoma of the lung. Further observations on the antitlastic chemotherapy of inoperable forms. *Minerva. Chir.*, 1966, **21**, 81-92.
46. CARLETTI (cité par MACQUET J.) in. — Aspects actuels du traitement du cancer bronchique. *Lille Médical*, 1963, **8**, 1053.
47. CATTAN (A.), SCHWARZENBERG (L.), AMIEL (J.U.) et MATHE (G.). — Essai de traitement par l'acide epsilon amino caproïque de patients atteints de syndromes hémorragiques en particulier liés à une thrombocytopenie. *La Presse Méd.*, 1963, **71**, 2037.
48. CAZAL (P.). — Le syndrome d'irritation médullaire et son évolution vers l'aplasie. *Sang*, 1948, **19**, 527-532.
49. CHABBERT (Y.A.), VIAL (H.). — Study of substances toxic for mono cellular layer tissue cultures by a method of diffusion on agar. *Experimental Cell — Research*, 1961, **22**, 264-274.
50. CHARPIN (J.). — Rémission obtenue par la cyclophosphamide dans deux cas de néoplasies secondaires pleuropulmonaires. *Marseille Méd.*, 1963, **100**, 1181-1183.
51. CHARPIN (J.). — Le radiocinéma dans la bronchographie du cancer bronchique. *J. Fr. Méd. Chir. Thor.*, 1966, **20**, **3**, 293-295.
52. CHOUBRAC (P.), GUERIN (C.). — Le traitement médical palliatif des cancers bronchiques inopérables. *Gazette Méd. de Fr.*, 1957, 121-128.
53. CLAPP (P.), TAYAO (M.S.), MILLER (D.G.), et coll. — An experimental study of simultaneous irradiation and régional chemotherapeutic perfusion. *J. Surg. Res.*, 1964, **4**, 371-376.
54. CLAPP (P.) et coll. — Results of régional chemotherapy of neoplasms of the upper body - by temporary mid-torso vascular occlusion. *Cancer*, 1964, **17**, 1012-1025.
55. CLARK (R.L.). — Cancer chemotherapy - 1 vol. *Springfield*, 1961, *Thomas*.
56. COTTIN (S.), VERAN (P.) et coll. — Diagnostic des cancers bronchopulmonaires et pleuraux par le test de fluorescence induite par la cycline. *Presse Méd.* 1966, **74**, **26**, 1362-1366.
57. CREECH (J.R.), KREMENTZ (E.T.), RYAN (R.F.) et coll. — Chemotherapy of cancer : Régional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann. Surg.* 1958, **148**, 616-632.
58. CRESSY (N.L.), SCHELL (H.W.). — Effectiness and toxicity of prolonged infusions of 5-fluoro-uracile in the treatment of cancer. *Amer. J. Med. Sci.* 1965, **249**, 52-55.
59. CUNÉO (J.-L.), PINGELL (J.-J.), COLLILAS (R.). — Corio carcinoma, su tratamiento con ametopterina oral. Communication previa. *Sem. Méd.*, 1963, **123**, 530-533.

60. DARGENT (M.), POMMATAU (E.) et LESBROS (F.). — Action d'une chimiothérapie triple associée. Etude portant sur 32 malades. *Sem. Hôp. Paris*, 1964, **11**, 481-497.
61. DARGENT, POMMATAU, REVILLARD. — Place de la chimiothérapie dans la thérapeutique des cancers, d'après une expérience clinique. *Sem. Hôp. Paris*, 1964, **11**, p. 443.
62. DAVIS (P.L.), SCHUWAY (N.H.), SIU (B.). — Triéthylène thiophosphoramide in treatment of metastatic cerebral malignancy. *J.A.M.A.*, 1958, **167**, 726-727.
63. DEDERICK (M.M.). — Effect of Actinomycine D and 5-FU in combination with X-Ray in Cancer of the lung. *Cancer Res.*, 1964, **5**, 14.
64. DELMON (G.). — Conduite du traitement dans la chimiothérapie oncolytique par le 5-fluoro-uracile. *Presse Médicale*, 1964, **72**, 1309-1310.
65. DEMAY (C.), GROS (H.), KOURILSKY (R.). — Le test aux tetracyclines (son intérêt en pneumologie). *J. Fr. Méd. Chir. Thor.* 1966, **20**, **3**, 347-356.
66. DESTREE (F.). — Association d'une cytostatique (E 39 Bayer) à la radiothérapie dans le traitement des affections cancéreuses. *Presse Méd.*, 1961, **69**, 1639-1642.
67. DUBOST (M.), GANTER (P.), MARAL (R.), et coll. — Rubidomycine : a new antibiotic with cytostatic properties. *Cancer Chemoter Rep.*, 1964, **41**, 35-46.
68. DUBOST (M.) et Coll. — Un nouvel antibiotique à propriétés cytostatiques : la Rubidomycine. *C. R. Acad. Sci.*, 1963, **257**, 1813-1815.
69. DUSSAUT (M.A.). — L'Angiographie des artères bronchiques. *Thèse Méd.*, Lyon 1966.
70. ENGELL (H.C.) et al. — Cyclophosphamide and 5 fluoro-uracile in the treatment of inoperable tumors. *Ügeskr. Laeg.*, 1966, **128**, 325-329.
71. ENNUYER (A.), HELARY (J.). — L'emploi des moutardes azotées par voie intra-pleurale dans le traitement des épanchements pleuraux métastatiques. *Journal Fr. de Méd. et Chir. Thor.*, 1961, **5**, 673-679.
72. FALKSON (G.), FALKSON (H.C.), SANDISON (A.G.). — Chemotherapy in advanced cancer : a clinical trial with chromomycin. *Med. Proc.*, 1964, **10**, 246-268.
73. FAUVET (J.), ROUJEAU (P.) et PIET (R.). — Les guérisons et les régressions spontanées des cancers. *Rev. Prat.*, 1964, **14**, 2177-2180.
74. FELSTEIN I.L.). — Further experience with combined cytotoxic therapy in bronchial carcinoma. *Brit. J. Clin. Pract.*, 1963, **17**, 578-580.
75. FOYE (L.V.), WILLETT (F.M.), HALL (B.), and ROTH (M.). — The Potentiation of Radiation Effects with 5 FU. *Calif. Med.*, 1960, **93**, 288-290. *Cancer Chemoter Rep.*, 1960, **6**, 12-15.

76. FRECKMAN (H.A.) et coll. — Chemotherapy for lung cancer by intra aortic infusion. *J.A.M.A.*, 1966, **196**, 5-10.
77. FREI (E.) and all. — Comparative Study of two Régimens of Combination Chemotherapy in Acute leukaemia. *Blood*, 1958, **13**, 1126-1148.
78. FREIREICH (E.J.), KARON (M.), FREI (E.). — Quadruple Combination Therapy (VAMP) for acute lymphocytic leukaemia in Childhood. *Proc. Amer. Ass.*, 1964, **5**, 20.
79. FROHLIGER (R.). — Les péricardites de contiguïté au cours de l'évolution des carcinomes bronchiques primitifs. *Thèse Méd. Nancy*, 1963.
80. FULLERTON (C.V.) et coll. — Nitrogen mustard in treatment of pleural and péritonéal effusion. *Can. Med. Ass. J.*, 1958, **1**, 190-191.
81. GERHARTZ (M.). — Die chimiotherapie des bronchial Krebses. *Strahlenther.*, 1959, **41**, 116-119.
82. GERNEZ-RIEUX (Ch.), VOISIN (C.), MACQUET (V.) et coll. — Possibilités et limites de la chimiothérapie dans le cancer du poulmon. *Rev. Prat.*, 1964, **74**, 259-274.
83. GERNEZ-RIEUX et Coll. — Essai de la chimiothérapie dans le cancer primitif du poulmon. *Lille Méd.*, 1960, **5**, 47-52.
84. GILBERT-DREYFUS, ZARA (M.), SEBAOUN (J.) et coll. — Trente cas de cancers traités par l'E 39. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1957, **73**, 951-969.
85. GILLE (B.). — La cyclophosphamide en chimiothérapie anticancéreuse; résultats d'ensemble. *Thèse Méd. Nancy*, 1962.
86. GIRARD (V.), OTH (D.), ROBERT (J.), BURG (C.). — Action synergique des Rayons X et de la vincaléucoblastine sur une tumeur solide isologue de la souris CH3. *Compte rendu de séances de la Société de Biologie*, 1965, **159**, 1404.
87. GOLDIN (A.), MANTEL (N.). — Employment of combinations of Drugs in Chemotherapy of Neoplasia. *Review, Cancer Res.*, 1957, **17**, 635-654.
88. GOLDMAN (K.P.) — High dose mustine Therapy for bronchial carcinoma. *Brit. Med. Journal*, 1963, **1**, 312-314.
89. GOLLIN (F.F.), ANSFIELD (F.J.), CURRERI (A.R.), HEIDELBERGER (C.) and VERMUND (H.). — Combined Chemotherapy and Irradiation in inoperable bronchogenic carcinoma. *Cancer (Philad.)*, 1962, **15**, 1209-1217.
90. GOLLIN (F.F.), ANSFIELD (F.J.), VERMUND (H.). — Behandlung inoperabler Bronchial — Karzinoms durch Kombination von Chemotherapie und Bestrahlung. *Deutsch. Med. Wschr.*, 1964, **89**, 2140-2146.

91. GRASSI (F.), SCOCCIA (S.), TANSINI (G.). — Osservazioni a risultati del trattamento con ciclofosfamide in 45 casi di cancro polmonare. *G. Ital. Chemioter.*, 1964, **11**, 135-143.
92. GRENSPAN (E.M.). — Combination cytotoxic Chemotherapy in advanced disseminated carcinoma. *Journal of Mount Sinai Hospital*, 1966, **33**, 1-27.
93. GRENVILLE-MATHERS (R.), TRENCHARD (H.J.). — Cytotoxic drugs in bronchial carcinoma. *Lancet*, 1964, **2**, 1200-1201.
94. GREENWALD (E.S.). — Cancer chemotherapy. *New York J. Méd.*, 1966, 2532-2548.
95. GRUENWALD (H.), TAUB (R.N.), WONG (F.M.) et al. — Phytohaemagglutinin in treatment of aplastica anaemia. *Lancet*, 1965, **1**, 962.
96. GUERIN (R.A.). — Telegammathérapie et chimiothérapie des cancers bronchiques. *Sem. Ther.*, 1963, **39**, 276-277.
97. GUIDA-FILHO (B.). — Cancer do pulmao : tratamento pela quimioterapia. Comentários sobre 76 casos tratados. *Rev. Paul. Méd.*, 1963, **36**, 120-126.
98. GUINGAND (M.). — Contributions à l'étude des aplasies médullaires au cours de l'utilisation de quatre antimétabolites : caryolysine, myléran, thiotépa, endoxan. A propos de 32 observations. *Thèse Méd. Lyon* 1963.
99. HALL (B.E.) et GOOD (J.W.). — Advanced neoplastic disease. Treatment with 5-fluoro-uracile and irradiation. *California Med.*, 1961, **95**, 303-308.
100. HATCH (J.) et coll. — Le comptage radio-isotopique pulmonaire dans le cancer du poumon. *J. Thor. and Cardio-vasc. Surg.*, 1965, **5**, 634.
101. HEATCH (M.B.), BRADFORD (J.K.), OCHSNER (A.). — Nitrogen mustard in treatment of advanced carcinoma of lung : Analysis of 198 cases. *J.A.M.A.*, 1956, **160**, 1129-1130.
102. HATTORI (S.) et coll. — Cyto diagnostic précoce du cancer bronchique. *Dis. Chest.*, 1965, **48**, **2**, 123-129.
103. HELSPER (J.T.), DE MOOS (E.V.). — Regional intra arteriel infusion of 5-fluoro-uracile for cancer. *Surgery*, 1964, **56**, 340-348.
104. HIGGINS (G.A.Jr) et coll. — Chemotherapy and lung cancer — presents status. *J. Thorac. Cardio. Surg.*, 1966, **51**, 449-454.
105. HOFFMANN (Y.). — La chimiothérapie des tumeurs par perfusions régionales. *Thèse Méd. Marseille*, 1963.
106. HOLDEN (H.M.), QUINLAN (J.J.), HILTT. — 15 cas d'association cancer-tuberculose pulmonaire. *Canad. Med. Ass. J.*, 1965, **93**, 1036-1310.
107. HOOD (R.H.), CAMPBELL (C.C.) et coll. — Cancer bronchique chez les sujets de moins de 40 ans. *Dis. Chest.* 1965, **48**, **5**, 469-470.

108. HORTON (J.) et coll. — Combination therapy with 5-fluoro-uracile, mitomycine C, vincristin and thiopeta for advanced cancer. *Cancer Chemoter. Rep.*, 1965, **45**, 59-61.
109. HORWITZ (H.), WRICHT (T.L.), PERRY (H.) et coll. — « Suppressive » chemotherapy in bronchogenic carcinoma. A randomized prospective clinical trial. *Amer. J. Roentgenol.*, 1965, **65**, 615-638.
110. HUGHES (F.A.), HIGGINS (G.). — Veterans administration surgical adjuvant lung cancer chemotherapy study : présent status. *J. Thorac. and cardiovascul. Surg.*, 1962, **44**, 295-308.
111. HUGHES (F.A.), PATE (J.W.), CAMPBELL (R.E.). — Bronchogénic carcinoma : comparison of natural course and treatment with resections — X radiations and nitrogen mustard. *J. Thoracic. and Cardiovasc. Surg.*, 1960, **39**, 409-416.
112. HUMBLE (J.G.). — The treatment of aplastic anaemia with phytohaemagglutinin. *Lancet*, 1964, **1**, 1345-1349.
113. HUSSENET (M.). — Les difficultés du diagnostic du cancer du poumon et des possibilités thérapeutiques. *Thèse Méd. Paris*, 1959.
114. HUSVETI (S.) et al. — Regional chemotherapy of malignant tumors by perfusion. *Orv. Hetil.*, 1966, **107**, 1313-1317.
115. ISRAEL-ASSELAIN. — Synthèse des indications thérapeutiques dans le cancer bronchique. *Rev. Tuberc.*, 1962, **12** bis, 164-174.
116. ISRAEL-ASSELAIN. — Conduite actuelle du traitement des cancers bronchiques primitifs. *Poumon*, 1963, **19**, 1101-1112.
117. ISRAEL (L.), DELOBEL (J.), BERNARD (E.). — Etude sur le rôle de la phytohémagglutinine chez l'homme comme protecteur hématologique au cours des chimiothérapies anticancéreuses massives. *Sem. Hop. (Path. Biol.)* 1965, **13**, 887-890. *Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1965, **15**, 1531-1539.
118. ISRAEL (L.) et coll. — Results of anticancer polychemotherapy used for a long period in 4 cases of bronchial and pulmonary cancer. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1965, **116**, 803-810.
119. ISRAEL (L.), REBOUL (A.R.), WEIL (J.) et coll. — Essai de polychimiothérapie anti-cancéreuse dans le traitement des cancers bronchopulmonaires inopérables. *J. Fr. Méd. Chir. Thorac.*, 1965, **19**, 17-33.
120. ISRAEL (L.), REBOUL (A.R.), WEIL (J.) et coll. — 91 cas de polychimiothérapie simultanée, continue dans les cancers du poumon inopérables. *Presse Méd.*, 1965, **73**, 701-704.
121. ISRAEL (L.) et coll. — Polychimiothérapie des cancers broncho-pulmonaires inopérables à propos de 165 cas. *Sem. Hôp. Paris*, 1966, **42**, 1825-1829.

122. ISRAEL (L.) et coll. — Polychimiothérapie prolongée des cancers broncho-pulmonaires : à propos de quelques observations. *Lille Méd.*, 1966, **11**, 237.
(Dixième anniversaire de la société de path. thorac. du Nord).
123. ISRAEL (L.). — Doit-on modifier le traitement du cancer du poumon ? *Rev. Tuberc.*, 1964, **28**, 651-653.
124. JACOB (P.) et coll. — Résultats comparés du traitement des cancers pulmonaires inopérables par télécobaltothérapie et radiothérapie à 200 KV. *J. Rad. Elec.* 1965, **46**, **8**, **9**, 465-469.
125. JACOBSON (L.O.), SPURR (C.L.), GUZHAN-BARRON (E.S.). — Nitrogen mustard therapy. Studies on the effect of methyl bis amine hydrochloride on neoplastic disease and allied disorders on the hematopoietic system. *J. Americ. Med. Ass.*, 1946, **132**, 263-271.
126. JACQUILLAT (Cl.), SZPIRGLAS (H.), WEIL (M.), CREPY (Cl.). — Polychimiothérapie des cancers. Etudes préliminaires portant sur 82 cas dont 76 observations de cancers d'origine stomatologique. *Presse Méd.*, 1967, **75**, 1321.
127. KARNOFSKY (D.A.) et coll. — The use of nitrogen mustard in the palliative treatment of carcinoma, with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1948, **1**, 634-656.
128. KARRER (K.) et coll. — Relationship of drug toxicity to chemotherapeutic effectiveness. *Antimicrob. Agents, Chemother.*, 1965, **5**, 539-543.
129. KELLY (M.G.), O'GARA (R.W.), GADEKAR (K.) et coll. — Carcinogenic activity of a new antitumor agent : N isopropyl-alpha (2-methyl-hydrazine)-p-toluamide, hydrochloride (NSC 77 213). *Cancer Chemoter Rep.*, 1964, **39**, 77-80.
130. KENIS (Y.). — Essai de la chimiothérapie combinée dans le cancer du poumon : association de cyclophosphamide et de 5 fluoro-uracile. *Acta Clin. Belg.*, 1963, **18**, 485-489.
131. KENIS (Y.). — Action du cyclophosphamide dans 41 cas d'affections néoplasiques. *Act. Clin. Belg.*, 1962, **17**, 253.
132. KENIS (Y.), STRYCKMANS (P.). — Action de la mitomycine C dans 65 cas de tumeurs malignes. Comparaisons de doses faibles et répétées et de doses « massives ». *Chemothérapie (Basel)*, 1964, **8**, 114-138.
133. KENIS (Y.). — Action du Natulan dans 94 cas de tumeurs solides. *Europ. J. Cancer*, 1966, **2**, 51-57.
134. KENIS (Y.), STRYCKMANS (P.). — Action de la mitomycine C sur l'hématopoïèse dans le cancer en phase avancée. *Nouv. Rev. Franç. Hémat.*, 1964, **4**, 15-29.

135. KENNEDY (B.J.). — Principles of cancer chemotherapy. *Med. Treatm.*, 1966, **3**, 685-705.
136. KLOPP (C.T.), ALFORD (T.C.), BATEMAN (J.) et coll. — Fractionné intra artériel cancer chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride preliminary report. *Ann. Surg.* 1950, **132**, 811-832.
137. KRAMER (W.M.), ECK (R.V.), SMITH (R.). — Prevention of experimental lung metastases with thiotepe. *Surg. (gynec. et obst.)*, 1958, **106**, 427.
138. KRANT (M.J.), CHALMERS (T.C.), DEDERICK (M.M.). — Comparative trial of chemotherapy and radiotherapy in patients with non resectable cancer of the lung. *Amer. J. Med.*, 1963, **35**, 363-373.
139. KRANT (M.J.). — Co-operative controlled trials of radiotherapy and chemotherapy in unresectable carcinoma of the lung. *Acta - Un. Int. Cancr.*, 1963, **19**, 1048-1050.
140. KUTZ (cité par MACQUET J.) in. — Aspects actuels du traitement du cancer bronchique. *Lille Médical*, 1963, **8**, **5**, 1053.
141. LAGARDE (C.), HUGUES (A.), CHAUVERGNE (J.) et coll. — Chimiothérapie anti-cancéreuse par infusions intra-artérielles prolongées. *Presse Méd.* 1965, **73**, 1187-1190.
142. LAMY (P.), MARTIN (J.), ANTHOINE (D.), REBEIX (G.), Mme D. VAILLANT et VAILLANT (G.). — Scintigraphie pulmonaire et cancer bronchique. *Le poumon et le cœur*, 1967, **22**, 295.
143. LAMY (P.), ANTHOINE (D.), REBEIX (G.), VAILLANT (G.). — Les pleurésies hémorragiques. *Thomas Ed. Nancy*, 1965.
144. LAMY (P.), ANTHOINE (D.), REBEIX (G.) et coll. — L'association cobaltothérapie 5-fluoro-uracile dans le traitement des cancers broncho-pulmonaires. *Ann. Méd. de Nancy* 1966; *J. Fr. Méd. Chir. Thor.*, 1965, **19**, 543-556.
145. LAMY (P.), ANTHOINE (D.), REBEIX (G.) et coll. — Les cancers primitifs des petites bronches (à propos de 42 observations). *Ann. Méd. Nancy*, 1964, **3**, 833-848.
146. LAMY (P.), ANTHOINE (D.), REBEIX (G.) et coll. — Résultats comparés de la radiothérapie et de la chimiothérapie dans le traitement du cancer bronchique. *Lille Méd.*, 1966 (Dixième anniversaire de la société de path. thor. du Nord).
147. LAMY (P.), ANTHOINE (D.), REBEIX (G.), VAILLANT (G.), BERTHEAU (J.-P.) et MOLLET (E.). — La Polychimiothérapie antimittotique dans le cancer bronchique primitif. *Annales Méd. Nancy* (à paraître).
148. LAMY (P.), ANTHOINE (D.), REBEIX (G.) et coll. — Premiers résultats du traitement des carcinomes bronchiques primitifs par l'association cobaltothérapie-5-fluoro-uracile (à propos de 50 observations). *Ann. Méd. Nancy*, 1965, **4**, 294-307.

149. LAMY (P.), SCHMITT (J.), ANTHOINE (D.) et coll. — Résultats du traitement des cancers bronchiques anaplasiques (enquête statistique). *Ann. Méd. Nancy*, 1966.
150. LANGDON (E.A.), OTTOMAN (R.E.), ROCHLIN (D.B.). — Early results of combined radiation and chemotherapy in treatment of malignant tumors. *Radiology* 1963, **81**, 1008-1013.
151. LAVAL (P.) et coll. — Doit-on modifier le traitement du cancer du poumon ? *Rev. Tuberc.*, 1964, **28**, 645-647.
152. LAVAL (P.). — Cancer à petites cellules. *Rev. Tuberc.*, 1966, **30**, 844-847.
153. LAVAL (P.) et coll. — Etude électrophorétique des protéines de l'expectoration. *Marseille Méd.*, 1965, **102**, **9**, 689-694.
154. LAVAL (P.), LONGEFAIT (H.), KLEISBAUER (A.), LAURENT (Cl.) — Etude clinique et résultats thérapeutiques des carcinomes bronchiques malpighiens différenciés (à propos de 559 observations). *Rev. Prat.*, 1967, **17**, 329-340.
155. LAVAL (P.), BONNEAU (H.) et Coll. — Essai de cultures cellulaires à partir des épanchement métastatiques des séreuses (Intérêt diagnostique). *J. Fr. Méd. Chir. Thor.*, 1967, **21**, 397.
156. LAVAL (P.), BONNEAU (H.), KLEISBAUER (A.). — Le cancer du poumon anaplasique à petites cellules. *J. Fr. Méd. Chir. Thor.*, 1964, **3**, 339-354.
157. LAVAL (P.), CLEMENT (R.), ALMARIC (R.). — Les méthodes radiothérapeutiques et leurs résultats dans le traitement du cancer du poumon. *Poumon et cœur*, 1963, **19**, 1085-1092.
158. LE BRIGAND (H.). — Doit-on modifier le traitement du cancer du poumon ? *Rev. Tuberc.* 1964, **28**, 654-655.
159. LE BRIGAND (H.). — Cancer primitif des bronches. *Lyon Chir.*, 1958, **54**, 153-155.
160. LEMOINE (J.F.), FAUVET (J.), VASSELIN. — 194 tumeurs bronchiques malignes des femmes, démontrées par biopsie bronchique. *J. Fr. Méd. Chir. Thor.*, 1966, **20**, **3**, 329-345.
161. LEONE (L.A.), HANSBERGER (L.L.), NOLLEY (E.D.), MELLETTE (S.J.). — Clinical studies of triéthylène thiophosphoramide in the treatment of advanced neoplastic disease. *Ann. of the New York Acad. of Sciences*, 1958, **68**, 1018-1090.
162. LEVINE (B.), WEISBERGER (A.S.). — The response of various types of bronchogenic carcinoma to nitrogen mustard. *Ann. Intern. Méd.*, 1955, **42**, 1089-1096.
163. LI (M.C.) (cité par DARGENT, POMMATAU, LESBROS). — Action d'une chimiothérapie triple associée anti-cancéreuse (étude portant sur 32 malades). *Sem. Hôp. Paris*, 1964, **11**, 481.

164. LI (M.C.). Effects of Combined drug Therapy on metastatic cancer of the testis. *J. Amer. Med. Ass.*, 1960, **174**, 1291.
165. LOCHMAN (D.J.), MORRIS (R.S.). — The treatment of lung cancer with radiation and radiomimetic drugs. *Radiology*, 1956, **66**, 842-844.
166. MAC FARLANE (J.C.W.), DOUGHTY (B.J.), CROSBIE (W.A.). — The treatment of inoperable carcinoma of the lung by Vinblastine sulphate. A preliminary report. *Brit. J. Dis. Chest.*, 1962, **56**, 64-69.
167. MACQUET (V.). — Aspects actuels du traitement du cancer bronchique. *Lille Méd.* 1963, **8**, 1053-1059.
168. MADEJCZYCK (A.), ZBORZIL (J.), ZELECHOWSKA (A.). — The treatment of bronchogenic carcinoma by chemical agents. *Acta. Un. Int. Cancr.*, 1963, **19**, 1368-1370.
169. MAHALEY (M.S.), WOODHALL (B.). — The effect of anticancer agents on nervous tissue. *Cancer Chemoter Rep.*, 1962, **16**, 543-544.
170. MANINI (L.) et coll. — Use of cytostatic treatment of bronchopulmonary neoplasms with 2-3-5 triéthylène imino benzoquinone (Trénimon). *Minerva Méd.* 1966, **57**, 1735-1740.
171. MANNES (P.), DERRICKS (R.), DELPORTE (F.) et coll. — Traitements des tumeurs endo-thoraciques par injections intra-veineuses d'Endoxan à doses massives et espacées. *J. Fr. Méd. Chir. Thor.*, 1964, **18**, 767-775.
172. MANNES (P.), MOEMS (R.). — La chimiothérapie des tumeurs malignes thoraciques, primitives et secondaires. *Acta. Tuberc. Pneumol. Belg.*, 1962, **53**, 94-110.
173. MARLAND (P.), GENTILINI (M.), BASSET (G.). — Traitement local des pleurésies cancéreuses. *Le poumon et le cœur*, 1962, **18**, 17-30.
174. MATHE (G.), TRAN-BA-LOC. — Essais de transport électif d'un produit chimiothérapique aux cellules tumorales. *Colloque International de Montpellier*, 1959, CNRS - Ed.
175. MATHE (G.), SCHWARZENBERG (L.), SCHNEIDER (M.), AMIEL (J.L.), CATTAN (A.), SCHLUMBERGER (J.R.), FLAISER (A.). — Chimiothérapie intensive, chambres exemptes de germes pathogènes et greffe de moëlle osseuse autologue. *Presse Médicale*, 1966, **74**, 2615.
176. MATHE (G.), SCHWARZENBERG (L.), LARRIEU (M.J.). — Transfusions de moëlle osseuse chez l'homme — *Technique. Le Sang*, 1959, **30**, 784.
177. MATHE (G.), HAYAT (M.), SCHNEIDER (M.), AMIEL (J.L.), SCHWARZENBERG (L.), CATTAN (A.), SCHLUMBERGER (J.R.). — Étude par le test au B.C.G. de l'effet des chimiothérapies anticancéreuses sur les défenses immunitaires (à paraître).

178. MATHE (G.). — Les orientations nouvelles de la chimiothérapie anticancéreuse. *Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques*, 1967, **5**, 425.
179. MATHE (G.), SCHWARZENBERG - AMIEL - SCHNEIDER. — Approches immunologiques du traitement des cancers chez l'homme, *Bull. Cancer*, 1967, **54**, 1, 33.
180. MATHE (G.). — Immunothérapie des cancers. *Presse Méd.*, 1967, **19**, 947-968.
181. MATHE (G.) et coll. — La chimiothérapie des cancers (Revue des agents utilisés en thérapeutique clinique). *Rev. Prat.*, 1963, **13**, 1137-1148.
182. MATHE (G.), AMIEL (J.L.), JURET (P.), BRULE (G.), CATTAN (A.). — Traitements médicaux des cancers, *Encyc. Méd. Chir. Thérapeutique*, 1962, **6**, **25**, 159-A.
183. MATHEY (J.). — Doit-on modifier le traitement du cancer du poumon? Etendue de l'exérèse. Association à d'autres thérapeutiques. *Rev. Tuberc.*, 1964, **28**, 639-656.
184. MAYER (E.), ROSWIT (B.). — Newer palliative measures in the management of inoperable bronchogenic carcinoma. *Dis. Chest*, 1952, **21**, 491-512.
185. MENDES (F.L.), MAURER (E.R.), FRECKMAN (H.), FRY (H.). — Clinical experiences with chemotherapy for carcinoma of the lung. *Dis. Chest.*, 1962, **41**, 281-286.
186. MEYER (A.) et coll. — Traitement des cancers secondaires du poumon. *Rev. Tub. Pneumol.*, 1965, **29**, **7**, **8**, 611-643.
187. MIGUERES (J.), JOUER (A.), VERT (Ed.). — Essai de caractérisation biochimique des épanchements séro-fibrineux de la plèvre d'origine néo-plasique. *Lille Méd.*, 1966, **111**, 205-212.
188. MIGUERES (J.) et coll. — La fluorescence des tetracyclines — Valeur comparée du test clinique et d'une technique personnelle pour le diagnostic des épanchements pleuraux. *J. Fr. Méd. Chir. Thor.*, 1967, **21**, 397.
189. MOLINA (Cl.). — Le cancer bronchique in situ. *Méd. et Hygiène*, 1965, **712**, 1168-1169.
190. MONOD (O.) et coll. — Scintigraphies pulmonaires en chirurgie pulmonaire. *Rev. Tub. Pneumol.*, 1966, **30**, 612-622.
191. MYHRE (K.), FJAERLI (J.). — Treatment of malignant tumors with 5 fluorouracil in 80 patients. *Acta. Radiol. (Ther.)*, 1964, **2**, 129-138.
192. MYLES (A.B.). — A trial of vinblastine sulfate in the treatment of inoperable carcinoma of the lung. *Brit. J. Cancer*, 1966, **20**, 264-266.
193. NAJEAN (Y.), JACQUILLAT (Cl.). — Incidents et accidents des thérapeutiques anti-cancéreuses. *Vie Méd.*, 1961, **42**, 951-953.

194. OLIVA (L.), STUART (C.). — Lo shock citostatico da somministrazione di ciclofosfamide nella cura di alcuni tumori maligni. Primi risultati immediati. *Minerva Méd.*, 1964, **55**, 332-336.
195. OTH (D.), ROBERT (J.), BURG (C.). — Méthode de mesure de la radiosensibilité des tumeurs solides. Application à des phénomènes de synergie entre agents pharmacologiques et rayons X. *Bull. Académie et Société Lorraine des Sciences*, 1965, **5**, 152.
196. OUDET (P.) et coll. — Cancers pulmonaires primitifs, doubles, simultanés et successifs. *J. Fr. Méd. Chir. Thor.*, 1965, **19**, **7**, 729-744.
197. PIERON (R.), LOYAU (G.), DEMAY (C.). — Comment peut-on traiter les cancers bronchiques primitifs? *Vie Méd. (Méd. et Thér.)*, 1965, **46**, 755-774.
198. PIERQUIN. — Aspects actuels du traitement du cancer bronchique. *Lille Médical*, 1963, **8**, 1053.
199. PIERSON B.), LAMY (P.) et coll. — Cytologie des pleurésies hémorragiques. *Poumon et Cœur*, 1966, **22**, **1**, 7-88.
200. POMMATAU - DARGENT - REVILLARD. — Le triéthylène thiophosphoramide (Thiotépa) dans le traitement des tumeurs malignes. *Sem. Hôp. Paris*, 1964, **11**, 463.
201. POMMATAU - DARGENT - REVILLARD. — Place de la sarcolysine dans le traitement des tumeurs malignes. *Sem. Hôp. Paris*, 1964, **11**, 474.
202. POMMATAU - DARGENT - REVILLARD. — Le traitement des tumeurs malignes par le cyclophosphamide. *Sem. Hôp. Paris*, 1964, **11**, 452.
203. POMMATAU. — Indications résumées de la chimiothérapie dans les épithéliomas. *Sem. Hôp. Paris*, 1964, **11**, 520.
204. RADVIN (G.R.), COGGINS (R.P.), EISMAN (S.). — Clinical studies with cyclophosphamide. *Proc. Ann. Ass. Cancer Res.*, 1959, **3**, 55.
205. RAPHAEL (M.), REILLY (C.N.). — The use of nitrogen mustard in advanced bronchogenic carcinoma. *Dis. Chest.*, 1954, **25**, 215-220.
206. RAVINA (A.), PESTEL (M.). — Médications cytostatiques et tumeurs malignes. Résultats cliniques d'une expérimentation poursuivie depuis plus de 4 ans. *Presse Méd.*, 1958, **66**, 313-314.
207. RAVINA (A.), ELOY (Ph.). — Etat actuel de la chimiothérapie anti-cancéreuse. Les antibiotiques et les substances provenant des végétaux supérieurs. *Presse Méd.* 1960, **68**, 1624.
208. RAVINA (A.), ELOY (Ph.). — Etude de quelques agents alkylants : le cyclophosphamide, le dégranol, la novoembiochine, le dopan, la sarcolysine, l'araline. *Presse Méd.*, 1960, **68**, 1789-1792.

209. RAVNIHAR (B.) et al. — Our experience in the treatment of bronchogenic cancer with combined radiotherapy and chemotherapy. *Med. Glas.*, 1966, **20**, 158-160.
210. REDON (H.), DUPAS (M.), FASANO (J.J.). — Chimiothérapie intensive régionale de certains cancers sous protection de transfusion de moëlle osseuse autologue. *Presse Méd.*, 1966, **74**, **51**, 2619.
211. REINHOLD (H.), SAUERBREY (R.). — Zur Behandlung des inoperablen Bronchialkarzinoms. *Deutsch Gesundh.*, 1963, **18**, 1488-1496.
212. REITEMEIER (R.J.), MOERTEL (C.G.), BLACKBURN (C.M.). — Vincristine therapy of adult patients with solid tumors. *Cancer Chemother Rep.*, 1964, **34**, 21-23.
213. RESCIGNO (B.) et coll. — La scintigraphie hépatique dans le cancer primitif du poumon. *Arch. Tisiologia*, 1965, **20**, **12**, 1011-1031.
214. REYNAUD (R.), PICCA (M.), HUBERT (L.). — Traitement palliatif des épithéliomas métastatiques par la cyclophosphamide. *Clinique*, 1964, **59**, 177-181.
215. RHEINLANDER (H.P.), MILLER (H.H.), MOQUIN (R.B.), DETERLING (R.A.). — Upper hemibody infusion with alkylating agents for advanced lung cancer. *J. Thor. and Cardiovasc. Surg.*, 1962, **44**, 801-812.
216. RICHTER (G.P.), FRIES (J.). — Test cutané galvanique pour la détection du cancer bronchique. *Bio. Med. Engineering*, 1966, **1**, **4**, 192-193.
217. ROBSON (N.L.K.). — Nitrogen mustard in the palliation of lung and metastatic lung cancer. *Brit. J. Chest.*, 1962, **56**, 194-201.
218. ROMSDAHL (M.M.) et al. — The reponse of tumor cells and hematopoietic elements of the blood to cancer chemotherapy. *Surgery*, 1966, **59**, 584.
219. ROSWIT (B.). — Bronchogenic carcinoma stages 3 and 4 — Palliation by cyemotherapy. *J.A.M.A.*, 1966, **196**, 848-849.
220. ROSWIT (B.). — Present status of chemotherapy of bronchial cancer. *Radiology*, 1957, **69**, 499-507.
221. ROSWIT (B.), KAPLAN (C.). — Nitrogen mustard as an adjunct to radiation in the management of bronchogenic cancer. *Radiology*, 1951, **57**, 384-394.
222. ROUSSEAU (J.). — Contribution à l'étude du diagnostic des pleurésies hémorragiques (à propos de 130 observations). *Thèse Méd. Nancy*, 1966.
223. SAFFIOTI (M.D.), MONTESANO (R.). — Experimental cancer of the lung. *Cancer (Phil.)*, 1967, **20**, 857.
224. SAIMTACHER (H.). — Klinischer Erfahrungsbericht über ein neues Zytostatikum (Endoxan). *Strahlunther*, 1958, **107**, 94-111.

225. SALSALI (M.) et al. — Superior vana caval obstruction with carcinoma of the lung. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1965, **121**, 783-788.
226. SCHOLZE (R.). — Erfahrungen bei der chemotherapeutische und radiologischen Kombinations-Behandlung des inoperablen Bronchialkarzinoms. *Deutsch Gesundh.*, 1965, **20**, 74-78.
227. SCHULTE - BRINKMANN (W.), HOHN (M.). — Über Erfahrungen mit dem zystostaticum « Endoxan ». *Strahlentherapie*, 1963, **121**, 625-639.
228. SCHUMACHER (K.), GEISLER (P.), LANGE (J.) et coll. — Über die zytostatische Schutzbehandlung bei der Operation von Bronchuskarzinomen. *Bruns. Beitr. Klin. Chir.*, 1964, **208**, 193-207.
229. SCHWARZENBERG (L.). — Le traitement symptomatique des aplasies provoquées par la chimiothérapie. Transfusions de plaquettes. Transfusions de globules blancs. Phytohématagglutinine. *Deuxième réunion plénière du G.E.C.A. sur les chimiothérapies intensives*, 1966 (à paraître).
230. SCHWARZENBERG (L.), MATHE (G.), AMIEL (J.L.). — Le traitement symptomatique de l'agranulocytose par les transfusions de globules blancs. *Presse Méd.*, 1966, **74**, 1057.
231. SCHWARZENBERG (L.), CATTAN (A.), SCHNEIDER (M.), SCHLUMBERGER (J.R.), AMIEL (J.L.), MATHE (G.). — La réanimation hématologique : correction des désordres graves, des leucocytes et des immunoglobulines : la greffe de moëlle osseuse. *Presse Méd.*, 1966, **74**, 1061.
232. SCHWARZENBERG (L.). — L'efficacité des transfusions de plaquettes. *Sem. Hôp. Paris*, 1967, **43**, 446.
233. SCOCCIA (S.). — La chemioterapia antiblastica del cancro, del polmone. *Rassegna sintetica. G. Ital. Chemoter.*, 1964, **11**, 119-129.
234. SKOWRONSKA (I.). — Preliminary report on aerosol administration of Endoxan to patients with advanced neoplasms of the respiratory tract. *Cancer Chemoter. Rep.*, 1963, **32**, 23-25.
235. SORS (C.) et coll. — Polychimiothérapie des cancers bronchiques anaplasiques. *Rev. Tuberc.*, 1966, **30**, 836-843.
236. SORS (C.), BRIBET (F.). — Considérations sur une polychimiothérapie continue et prolongée dans le traitement des cancers bronchopulmonaires primitifs (à propos de 2 cas). *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1965, **116**, 811-822.
237. SORS (C.), BRIBET (F.). — La polychimiothérapie continue dans le cancer bronchopulmonaire. *Lille Méd.*, 1966, **11**, 245.
238. STEHLIN (J.S.), CLARCK (R.L.). — Experiences with regional chemotherapy. *Arch. Surg.*, 1962, **85**, 84-94.
239. STOVIN (P.G.I.). — Cancers bronchiques et substances hormonales. *Ann. Rev. Resp. Dis.*, 1965, **92**, 3, 484-488.

240. SULLIVAN (R.D.), MILLER (E.), SYKES (M.P.). — Antimétabolite-métabolite combination cancer chemotherapy : effects of intra-arterial methotrexate intra-muscular citrovorum factor therapy in human cancer. *Cancer*, 1959, **12**, 1248-1262.
241. SUTTON (M.). — Superior mediastinal obstruction treated with demecolcine followed by radiotherapy. *Brit. Med. J.*, 1965, **5433**, 495-496.
242. TANSINI (G.), CORSINI (E.), CORTI (M.), GANDINI (D.), ZACCO (R.) et al. — Clinical observations on the treatment with « Trénimon » of pulmonary and pleural neoplasms. *G. Ital. Chemoter.*, 1965, **12**, 3-28.
243. TANSINI (G.) et coll. — Osservazioni sul trattamento del cancro del polmone con un derivato del Podophyllum (S.P.I.). *G. Ital. Chemoter*, 1965, **12**, 3-28.
244. TAYLOR (L.). — A Cathéter technique for intrapleural administration of alkylating agents. *Am. J. Med. Sci.*, 1962, **244**, 706-716.
245. TERBRUGGEN (A.). — Neoplastic réticulosis after continuous cytostatic treatment of carcinoma removed by radical surgery. *Verh. Deutsch Ges-Path.*, 1965, **49**, 241-245.
246. TRUBAUT (R.). — La chimiothérapie dans le cancer broncho-pulmonaire. *Sem. des Hôp.*, 1957, **33**, 462-466.
247. USCLARD (C.). — L'Endoxan et les tumeurs solides. *Thèse Méd. Lyon*, 1962.
248. VAILLANT (G.). — Etat actuel du traitement du cancer bronchique primitif. *Thèse Méd. Nancy*, 1966.
249. VAN HOVE (W.) et al. — Traitement de cancers bronchiques inopérables par une association d'antimitotiques. *Acta. Clin. Belg.*, 1966, **21**, 272-282.
250. VAN VAERENBERGH et HUYS (J.). — Traitement des cancers bronchopulmonaires inopérables par la radiochimiothérapie. *Jour. Belge de Radiol.*, 1964, **47**, 513.
251. VASILE (D.). — Protraction of the survival period of broncho-pulmonary cancer patients in the advanced stages of the disease by chemo-radiologic treatment. *Acta. Un. Int. Cancr.*, 1963, **19**, 1004-1005.
252. VAVAKIN (A.D.). — Combined treatment of patients with pulmonary carcinoma involving the use of antineoplastic chemotherapeutic preparations. *Antibiotiki*, 1965, **10**, 940-945.
253. VENDITTI (I.M.), GOLDIN (A.). — Drug synergism in antineoplastic Chemotherapy. *Advanc. Chemotherapy*, 1965, **1**, 398-506.
254. VILLET (F.). — Essai sur la chimiothérapie anticancéreuse. *Thèse Méd. Paris*. 1958.

255. WATKINS (J.D.), SULLIVAN (R.D.). — Cancer chemotherapy by prolonged arterial infusion. *Surg. Gyn. Obst.*, 1964, **118**, 4-19.
256. WATSON (W.L.). — Ten years survival in lung cancer. A study of 56 cases *Cancer*, 1965, **18**, 133-135.
257. WEISBERGER (A.S.), LEVINE (B.), STORAASLI (J.S.). — Use of nitrogen mustard in treatment of serous effusion of neoplastic origin. *J.A.M.A.*, 1955, **159**, 1704-1707.
258. WELCH (A.D.). — The problem of drug resistance in cancer chemotherapy. *Cancer Research*, 1959, **19**, 359-371.
259. WHITE (F.R.). — The effects of drugs on human bronchogenic carcinoma. *Cancer Chemoter Rep.*, 1961, **14**, 149-167.
260. WILLET (F.M.), FOYE (L.V.), ROTH (M.), HALL (B.E.). — Combined therapy of inoperable lung carcinoma with 5 FU and irradiation. *Dis. Chest.*, 1961, **39**, 38-41.
261. WINTROBE (M.M.), HUGULEY (C.M.), Mc LENNAN (M.T.). — Nitrogen mustard as a therapeutic agent for Hodgkin's disease, lymphosarcoma and leukemia. *Ann. Intern. Méd.*, 1947, **27**, 529-540.
262. WOLF (J.). — Controlled studies of the therapy of non resectable cancer of the lung. *Ann. Thorac. Surg.*, 1965, **1**, 25-32.
263. WOLF (J.), SPEAR (P.), YESNER (R.) et coll. — Nitrogen mustard and the steroid hormones in the treatment of inoperable bronchogenic carcinoma. *Amer. J. Med.*, 1960, **29**, 1008-1016.
264. WRIGHT (T.L.), HINLEY (J.), KORST (D.R.) and all. — Vinblastine in neoplastic disease. *Canc. Dis.*, 1963, **23**, 169-179.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	7
PREMIERE PARTIE	
Chapitre I	
A — Bases biologiques de la chimiothérapie	17
B — Bases pharmacologiques de la chimiothérapie	19
I — Action sur le fuseau	19
II — Action sur l'ADN	19
III — Action sur l'ARN et la synthèse protéique	20
IV — Antagonistes et Antimétabolites	21
V — Actions diverses	21
Chapitre II	
A — Résistances des cellules tumorales aux anti- mitotiques	23
I — Mécanisme de la création de la résistance	23
II — Etude des résistances aux agents anti- mitotiques	24
B — Test d'activité des antimitotiques sur les cel- lules tumorales explantées in vitro ou « anti- mitogramme »	26
Chapitre III	
Administration des antimitotiques dans le traitement du cancer bronchique	29
A — le groupe les alkylants	29
1) les dérivés de la beta chloréthylamine	29
2) les dérivés de l'éthylène imine	30
3) les dérivés des esters sulfoniques	31
B — le groupe des antimétabolites	31
C — le Natulan	32
D — Les antimitotiques extraits de micro organis- mes ou des végétaux	33
Conclusion	34

Chapitre IV

Mode d'application de la Chimiothérapie	36
A — Administration locale des antimitotiques	37
1) Intra-pleurale	37
2) Injection intra-tumorale	38
3) Injections vasculaires artérielles	38
B — Administration par voie générale	40
1) La monochimiothérapie	40
2) La polychimiothérapie	41
C — Les traitements combinés	43
1) Radiothérapie-Chimiothérapie	43
2) Chirurgie-Chimiothérapie	44

DEUXIEME PARTIE

Observations personnelles	45
---------------------------------	----

Chapitre I. Choix des malades	46
-------------------------------------	----

A. — Contre-indications chirurgicales	47
I — Absolues	48
1) les métastases	48
2) l'extension loco-régionale	48
II — Relatives	49
B — Contre-indications à la Cobaltothérapie	51
I — D'ordre local	51
II — D'ordre général	52

Chapitre II

A — Mode de travail	53
I — Répartition des malades	56
1) suivant l'âge	56
2) suivant le siège et la nature histologique ..	57
3) suivant la symptomatologie	58
II — Délais entre le premier symptôme et le traitement	59
III — Critères d'appréciation des résultats	59
B — Technique de traitement utilisée	60
I — Le traitement d'attaque	60
II — Le traitement d'entretien	62
a) chimiothérapique	62
b) cobaltothérapique	62

Chapitre III

A — Surveillance du traitement	63
1) Recherche d'une intolérance digestive	64
2) Accidents vasculaires	65
3) Surveillance hématologique	65
4) Autres accidents ou complications	67

B — Les traitements adjuvants	67
1) L'hormonothérapie corticostéroïde	67
II — La réanimation hématologique	68
1) suppression du toxique	68
2) traitement palliatif et préventif	68
3) réveil des fonctions hématologiques ..	69

Chapitre IV

A — Présentation des résultats obtenus	70
I — Cancers bronchiques épidermoïdes	71
II — Cancers bronchiques anaplasiques	72
III — Adénocarcinomes	73
B — Commentaires	74
I — Les survies	74
1) suivant le siège	74
2) suivant l'âge	75
3) suivant le délai pré-thérapeutique	75
4) suivant les doses du traitement d'attaque ..	76
5) suivant le mode du traitement d'entretien	77
II — Les réponses au traitement	79
1) durée des améliorations	79
2) régression des métastases	80
3) flambées métastatiques	80
4) régressions durables et rémissions	81
5) conditions de survie	81
C — Ecueils de cette méthode thérapeutique	85
I — le problème hématologique	85
II — la précocité du traitement	86
III — les métastases hépatiques et cérébrales ..	86
IV — les embolies pulmonaires	86
V — le rôle immuno-dépresseur des antimétabo-	
lites et des corticoïdes	87

Chapitre V

Comparaison avec les autres méthodes de traitement et indications	90
A — Monochimiothérapie, Cobaltothérapie, leur association	91
B — L'abstention thérapeutique	92
C — Indications de la polychimiothérapie	93
Conclusion	97
Bibliographie	101

VU
Nancy, le 27 octobre 1967

Le Président de Thèse
Professeur LAMY

Autorisé à soutenir et à imprimer la thèse
Nancy, le 27 octobre 1967

Le Doyen,
Professeur A. BEAU

